

Strukturbasierte Entwicklung von Inhibitoren
der humanen Tyrosinase und
der Farnesyltransferase

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Andrea Mädél

aus Lich (Hessen)

Marburg/Lahn, November 2009

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg
als Dissertation am 21.12.2009 angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. Martin Schlitzer

Zweitgutachter: Prof. Dr. Gerhard Klebe

Tag der mündlichen Prüfung am 22.12.2009

Beim Erforschen und Versuchen
hört man auch die Frömmsten fluchen.

Prof. Dr. Hans-Jürgen Quadbeck-Seeger,
deutscher Chemiker, Präsident der Gesellschaft Deutscher Chemiker und Mitglied in den Senaten
der Max-Planck-Gesellschaft sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	9
1.1. Allgemeiner Aufbau und Funktion der Haut.....	9
1.2. Die Epidermis.....	10
1.2.1. Allgemeine Struktur der Epidermis	10
1.3. Die Melanozyten und Melanosomen	11
1.4. Das Melanin	14
1.4.1. Struktur des Melanins	15
1.4.2. Biosynthese von Melanin.....	17
1.4.3. Regulation der Melanogenese.....	19
1.5. Die Tyrosinase	22
1.5.1. Molekulare Struktur der humanen Tyrosinase.....	23
1.5.2. Katalysezyklus der Tyrosinase	26
1.5.2.1. Monophenolase Aktivität	27
1.5.2.2. Diphenolase-Aktivität	27
1.5.2.3. Die Lag-Phase	28
1.6. Tyrosinase-Inhibitoren.....	31
1.6.1. Reversible Inhibitoren	33
1.6.2. Irreversible Inhibitoren	40
2. Aufgabenstellung.....	44
3. Ergebnisse und Diskussion	47
3.1. 1,3,4-Trisubstituierte Aromaten.....	52
3.2. Derivate der (<i>E</i>)-4-Aminozimtsäure.....	70
3.2.1. Aufbau von (<i>E</i>)-4-Aminozimtsäure-Derivaten mit der Hartwig- Buchwald-Kupplung.....	71
3.2.2. Synthese der (<i>E</i>)-4-Aminozimtsäure-Derivate mit- tels reduktiver Aminierung	75
3.2.2.1. Synthese der aminischen „Kopfgruppen“	76
3.2.2.2. Synthese ausgehend von (<i>E</i>)-4-Formylzimtsäuremethy- l-ester	80
3.2.2.3. Hydroxamsäurederivate der (<i>E</i>)-4-Aminozimtsäure	85
3.3. 1,3,5-Trisubstituierte Aromaten.....	88
3.3.1. Synthese ausgehend von Derivaten des Phloroglucinol.....	96

3.3.1.1. Synthese ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure	96
3.3.1.2. Synthese ausgehend von 3,5-Dimethoxyanilin	99
3.3.2. Derivate von Rucinol und 4-Hexylresorcinol	101
3.4. Derivate von (L)-Mimosin und Kojisäure	112
3.4.1. Etherderivate der Kojisäure	128
3.4.2. Synthese der peptidomimetischen Verbindung 37	144
4. Zusammenfassung und Ausblick	150
5. Malaria	155
5.1. Die Parasiten	157
5.1.1. Der Lebenszyklus der Malaria-Parasiten	158
5.1.2. Vermehrung im Menschen (asexuelle Phase/Schizogonie)	159
5.1.2.1. Exo-erythrozytäre Schizogonie	159
5.1.2.2. Erythrozytäre Schizogonie	160
5.1.3. Vermehrung in der Mücke	161
5.1.3.1. Sexuelle Phase/Sporogonie	161
5.2. Symptome, Diagnose und Behandlung von Malaria-Infektionen	161
5.2.1. Symptome der Malaria	161
5.2.1.1. Malaria tertiana	162
5.2.1.2. Malaria quartana	163
5.2.1.3. Malaria tropica	164
5.2.1.4. Molekulare Mechanismen der zerebralen Stadien bei Malaria tropica	165
5.2.1.4.1. Tumornekrosefaktoren	166
5.2.1.4.2. Interferon- γ	166
5.2.1.4.3. Lymphotoxin- α	167
5.2.1.5. Diagnose	168
5.2.1.6. Behandlung	169
5.2.1.6.1. 4-Aminochinoline	171
5.2.1.6.1.1. Chloroquin	172
5.2.1.6.1.2. Amodiaquin	172
5.2.1.6.2. 8-Aminochinoline	173
5.2.1.6.2.1. Primaquin	174
5.2.1.6.2.2. Tafenoquin	175
5.2.1.6.3. Arylaminoalkohole	175

5.2.1.6.3.1. Chinin.....	176
5.2.1.6.3.2. Mefloquin	177
5.2.1.6.3.3. Halofantrin.....	177
5.2.1.6.3.4. Lumefantrin	178
5.2.1.6.4. Artemisinin.....	178
5.2.1.6.4.1. Artesunat.....	182
5.2.1.6.5. Folsäureantagonisten	183
5.2.1.6.5.1. Hemmung des ersten Katalyseschrittes	184
5.2.1.6.5.2. Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase.....	185
5.2.1.6.5.3. Kombinationspräparate der Folsäureantagonisten	186
5.2.1.6.5.3.1. Sulfadoxin/Pyrimethamin	186
5.2.1.6.6. Inhibitoren der Atmungskette.....	186
5.2.1.6.7. Antibiotika	187
5.2.1.6.7.1. Doxycyclin.....	188
5.2.1.6.7.2. Clindamycin	188
5.2.1.6.7.3. Azithromycin	189
5.2.1.6.7.4. Fosmidomycin.....	189
5.3. Resistenzmechanismen bei <i>P. falciparum</i>	191
5.3.1. Chloroquin-Resistenz	191
5.3.2. Resistenz gegen Antifolate.....	193
5.3.3. Resistenz gegen Mefloquin und andere Arylaminoalkohole	194
5.3.4. Resistenz gegen Atovaquon.....	194
5.3.5. Resistenz gegen Malarone.....	194
5.3.6. Resistenz gegen Folsäureantagonisten.....	195
5.3.6.1. Resistenzmechanismen gegen die Hemmstoffe der Dihydropteroinsäure-Synthase.....	195
5.3.6.2. Resistenzmechanismen gegen die Inhibitoren der Dihydrofolsäure-Reduktase.....	195
5.3.6.3. Resistenz gegen Sulfadoxin/Pyrimethamin	196
5.4. Neue Wirkstoffe zur Therapie von Malaria	197
5.5. Kontrollstrategien zur Vermeidung von Infektionen mit Malaria	202

5.5.1. Vektorkontrolle (Bekämpfung des Überträgers)	202
5.5.2. Expositionsprophylaxe	203
5.6. Farnesyltransferase als neue Zielstruktur in der Malariatherapie	203
5.6.1. Farnesyltransferase in <i>P. falciparum</i>	204
5.6.2. Funktion der Farnesyltransferase	204
5.6.3. Struktur der Farnesyltransferase	205
5.6.4. Der Enzym-Substrat-Komplex	207
5.7. Farnesyltransferase-Inhibitoren gegen Malaria – ein Status quo	207
5.7.1. FPP-Analoga	209
5.7.2. CaaX-Peptidomimetika	210
6. Aufgabenstellung	219
7. Ergebnisse und Diskussion	222
7.1. Strukturelle Variationen der Ausgangsverbindung 335	224
7.2. Synthese des „Metallankers“	227
7.3. Sulfonamid-Derivate	232
7.4. Sulfonamid-Derivate mit Aminosäure-Partialstruktur	244
7.5. Sulfonamid-Derivate mit funktionalisierten Seitenketten	251
7.6. Synthese der aminischen „Kopfgruppen“	252
7.7. Umsetzung der „Kopfgruppe“ mit 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid	260
7.8. Umwandlung der Nitrogruppe in eine Aminofunktion	265
7.9. Kupplung der aminischen Zwischenstufen mit dem „Metallanker“	269
7.10. Testergebnisse	273
7.11. „Verzweigte“ Sulfonamid-Derivate	276
8. Zusammenfassung und Ausblick	283
8.1. Zusammenfassung	283
8.2. Ausblick	287
9. Experimentalteil	289
9.1. Verwendete Geräten und Methoden	289
9.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften	294
9.3. 1,3,4-Trisubstituierte Aromaten	300
9.4. 1,3,5-Trisubstituierte Aromaten	318
9.5. Derivate der (<i>E</i>)-4-Aminozimtsäure	330
9.6. Derivate der Kojisäure und (<i>L</i>)-Mimosin	343
9.7. Thioetherderivate der Kojisäure	382

9.8. Derivate von Rucinol und 4-Hexylresorcinol.....	399
9.10. Vorstufen.....	410
9.11. Farnesyltransferaseinhibitoren	420
10. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur biologischen Testung.....	541
11. Abkürzungsverzeichnis.....	546
12. Anhang	549
13. Literaturverzeichnis.....	557

1. Einleitung

1.1. Allgemeiner Aufbau und Funktion der Haut

Die Haut ist ein komplexes Organ, das vollständig die Oberfläche des menschlichen Körpers bedeckt und bei erwachsenen Menschen ca. 15% (2.0-3.5 kg) des gesamten Körpergewichtes ausmacht. Ihre Hauptaufgabe ist der Schutz gegen aggressive, physikalische, chemische oder biologische Einflüsse aus der Umwelt. Diese Schutzfunktion wird durch ihre komplexe Struktur ermöglicht, die verschiedene Gewebetypen aus dem ektodermalen und mesodermalen Bereich beinhaltet.

Die Gewebestruktur der Haut gliedert sich grob in drei Schichten, die untereinander in Verbindung stehen, voneinander abhängig sind und sich gegenseitig beeinflussen (Abb. 1).

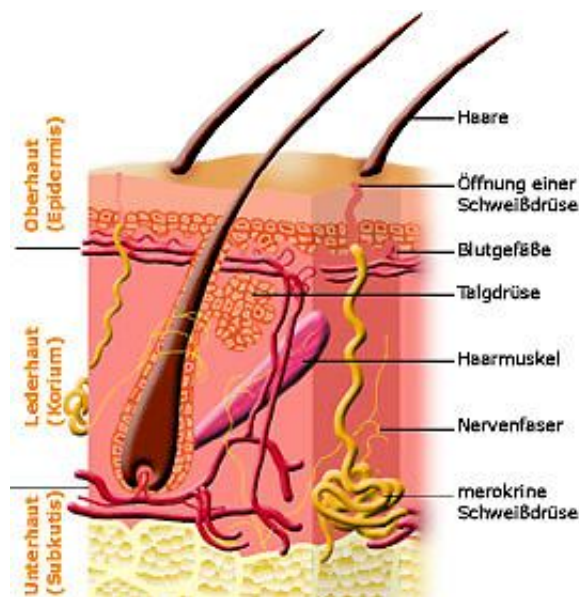


Abb. 1 Querschnitt durch die drei Schichten der Haut.^[1]

Die oberste Schicht ist die Epidermis (Oberhaut) mit ihren Hautanhangsgebilden wie beispielsweise den Haaren, Nägeln und den Kanälen der Talg- und Schweißdrüsen. Die zweite Schicht ist die Dermis (Lederhaut oder *Korium*). Sie gliedert sich in zwei Unterschichten, wobei die oberste (*Stratum papillare*) aus lockerem Bindegewebe besteht, das sich zapfenartig in die Oberhaut einstülpt, und Blutkapillaren, Nervenrezeptoren sowie Abwehrzellen (Leukozyten, Plasmazellen, Mastzellen) enthält. Die zweite Unterschicht ist die Netzsicht (*Stratum retikulare*). Diese ist mit festen

Bindegewebsfasern durchzogen, die aus Kollagen und Elastin bestehen. Als dritte und letzte Hautschicht schließt sich die Hypodermis (Unterhaut oder *Subkutis*) an. In ihr sind die Haarwurzeln verankert und die Schweiß-, Talg- und Duftdrüsen sowie größere Lymph- und Blutgefäße zu finden.

Während die Epidermis und ihre „Anhänge“ ektodermalen Ursprungs sind, sind Dermis und Hypodermis im Verlauf der embryonalen Entwicklung aus dem Mesoderm hervorgegangen.

1.2. Die Epidermis

1.2.1. Allgemeine Struktur der Epidermis

Die Epidermis ist ein sich ständig erneuerndes Epithel mit einer schichtartigen Struktur, die sich zu 90-95% aus Hornzellen (Keratinocyten) und zu 5-10% aus anderen Zellen, wie beispielsweise den Melanozyten und den Langerhans-Zellen, zusammensetzt (Abb. 2).

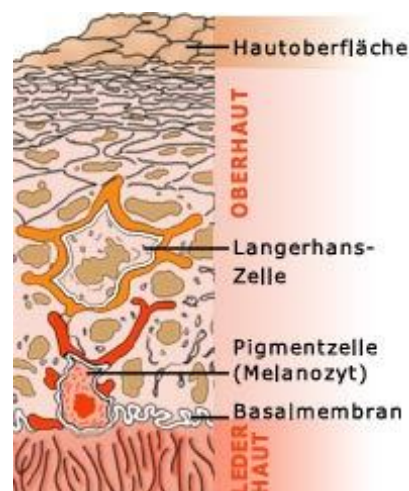


Abb. 2 Struktureller Querschnitt durch die Epidermis des Menschen.^[1]

Die schichtartige Struktur der epidermalen Zellen gliedert sich, von unten nach oben gesehen, wiederum in sechs Unterschichten von unterschiedlichem Durchmesser.

Die unterste, einlagige Schicht ist die Basalschicht (*Stratum basale*). Dort werden durch Teilung von Stammzellen ständig neue Hautzellen (Keratinocyten) gebildet, die permanent an die Oberfläche der Epidermis wandern. Zwischen den Basalzellen befinden sich zum einen die Pigmentzellen (Melanozyten), die für die Synthese von

Melanin zuständig sind, und zum anderen auch Merkelzellen (Mechanorezeptoren), die Druck (Berührungsempfindungen) ans Gehirn melden und wichtig für das Tastgefühl sind.

Der Basalschicht schließt sich die 5-15 Zellschichten dicke Stachelzellschicht (*Stratum spinosum*) an, in der, ähnlich wie in der Basalschicht, lebende Zellen wie z. B. Langerhans-Zellen vorkommen. Die folgende, zwei bis drei Zellschichten dicke Körnerzellschicht (*Stratum granulosum*) erhält ihren Namen aufgrund der Keratineinschlüsse (Keratohyalin-Granula oder Horn-Knorpelkörnchen), die eine Vorstufe des Keratins darstellen. Neben den Keratohyaliningranula finden sich in dieser Hautschicht vor allem Langerhans-Zellen und T-Lymphozyten.

Die vierte Schicht ist die 5-10 Lagen dicke Hornschicht (*Stratum corneum*). Sie bildet die äußere Begrenzung der Epidermis und enthält stark abgeflachte, kernlose Zellen, die keine Merkmale lebender Zellen zeigen. Bei diesen toten Zellen (Keratin) handelt es sich um melaninhaltige Keratinozyten, die auf ihrem Weg von der Basalschicht an die Oberfläche der Epidermis abgestorben sind und nun zusammen mit interzellulär eingelagerten Lipiden eine wasserabweisende Schutzschicht bilden. Durch Abschuppung werden Teile der Hornschicht täglich abgestoßen.

Das *Stratum corneum* wiederum setzt sich nach „oben“ hin in das sogenannte *Stratum compactum* sowie in einen oberflächlichen, lockeren Teil, dem *Stratum disjunctum* fort.

1.3. Die Melanozyten und Melanosomen

Die Melanozyten entstehen während der embryonalen Entwicklung aus Vorläuferzellen (Melanoblasten), die der Neuralleiste entstammen. Von dort gelangen sie durch Wanderung in die Basalschicht der Epidermis, wo sie zu Melanozyten differenzieren, die in der Lage sind Melanin zu produzieren, das wichtigste Pigment der Haut.^[1] Dabei schwankt ihre Verteilung zwischen 500-2000 Zellen pro mm² Hautoberfläche. Beispiele für die in der Natur nicht selten vorkommende, ungleichmäßige Verteilung von Melanozyten sind die Fellzeichnungen von Zebras und Giraffen.^[2]

Der Zellkörper der Melanozyten liegt auf der Basalmembran, während sich ihre dendritischen Fortsätze, welche sich gleichmäßig zwischen die Keratinozyten des *Stratum basale* erstrecken, sogar bis in die darüber liegende Stachelzellschicht reichen. Das von ihnen produzierte Melanin, das sich aus den Komponenten Eumelanin und

Phäomelanin zusammensetzt, wird durch die enzymatische Aktivität der Tyrosinase aus (L)-Tyrosin synthetisiert und in speziellen, membran-gebundenen Organellen (Melanosomen) gespeichert, die vier Reifestadien durchlaufen.

Obwohl wenig über ihre Biogenese bekannt ist, wird angenommen, dass sie in ihrer unreifen, nicht melaninhaltigen Form (Reifestadium I) im glatten endoplasmatischen Retikulum (ER) gebildet werden.^[3] Im Stadium II differenzieren sich die Melanosomen bereits in Eu- und Phäomelanosomen. Erstere besitzen in diesem Stadium zwar bereits eine organisierte und fibrillierte Matrix, sind aber noch nicht zur Synthese von Eumelanin fähig, obwohl sie die dafür notwendige Tyrosinase schon enthalten. Phäomelanosomen hingegen können im Stadium II bereits Melanin produzieren. Die Anlagerung von Melanin an die fibrillierte Matrix ist charakteristisch für das dritte Reifestadium. Die Eumelanosomen sind allerdings erst im Stadium IV vollständig melanisiert, d. h. ihre interne Membran komplett mit Melanin-Ablagerungen bedeckt.^[4, 5]

Ausgereifte Melanosomen (Stadium IV) werden von ihrem Ursprung, dem Perikaryon, in die Spitzen der dendritischen Fortsätze der Melanozyten transportiert und von dort auf die benachbarten Keratinozyten übertragen.^[6] Obwohl der genaue Mechanismus dieser Übertragung umstritten ist, geht eine der Theorien davon aus, dass die melanosomale Membran mit der Plasmamembran des Melanozyten fusioniert. Durch Exozytose gelangen die Melanosomen anschließend in den interzellulären Zwischenraum (Interstitium), um von dort durch Phagozytose von den benachbarten Keratinozyten aufgenommen zu werden.

Bei dem ebenfalls diskutierten, nicht exozytotischen Transportweg sollen die Keratinozyten die Spitzen der melanozytischen Dendritvorsätze zytophagozytieren. Anschließend soll eine Fusion mit den Lysosomen in den Keratinozyten und ein Transport in die Nähe des Zellkerns stattfinden, wo die Membran der Phagolysosomen aufbricht und die Melanosomen entlässt.^[7] Im Zellinneren bilden die Melanosomen eine schützende Hülle um den Zellkern der Melanozyten und bewahrt diesen vor den schädlichen Auswirkungen von UV-Strahlung (Abb. 3). Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einer „epidermalen Melanin-Einheit“, die aus einer Langerhans-Zelle, einer Melanozyte und 36 Keratinozyten besteht,^[8] welche von der Pigmentzelle ständig mit Melanosomen „beliefert“ werden.

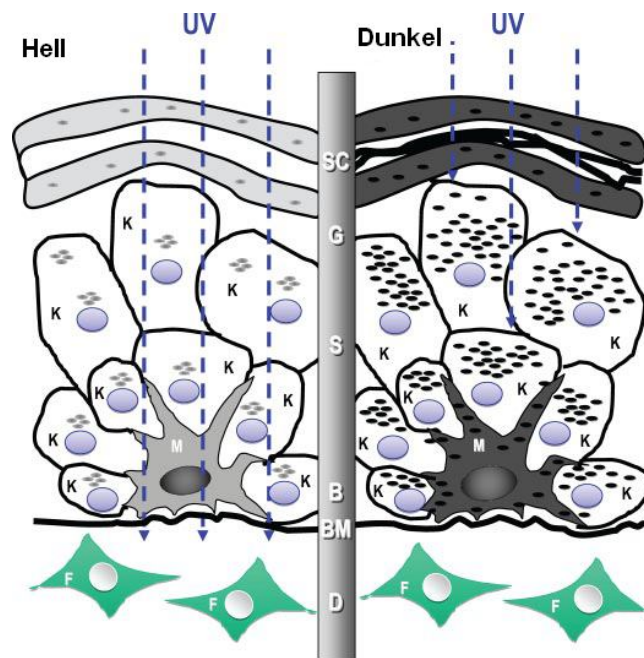


Abb. 3 Schematischer Querschnitt durch die menschliche Haut bei hellen (links) und dunklen (rechts) Hauttypen [modifiziert nach Yamaguchi et al.].^[9]

Linke Seite: Die nur spärlich pigmentierten Melanosomen verteilen sich als Cluster hauptsächlich um die Zellkerne der Keratinozyten und bilden so einen „Schutzschirm“ gegen die ankommende UV-Strahlung. Dieses Verteilungsmuster findet sich in hellen Hauttypen.

Rechte Seite: Bei dunkler Haut ist die Anzahl der Melanosomen deutlich höher als bei hellen Hauttypen. Die stark melaninhaltigen Melanosomen verteilen sich nicht nur um die Zellkerne der Keratinozyten, sondern sind individuell über den ganzen Zellkörper verstreut, um auf diese Weise ein Maximum an UV-Strahlung absorbieren zu können.

Hautschichten (von oben nach unten): SC = *Stratum corneum*; G = *Stratum granulosum*; S = *Stratum spinosum*; B = *Stratum basale*; BM = Basalmembran; D = Dermis.

Zelltypen: K = Keratinozyten; M = Melanozyten; F = Fibroblast; Melanin-Granula: schattierte (graue bzw. schwarze), kleine Ovale. Die Langerhans-Zelle wird in der Abbildung nicht gezeigt.

Durch eine Vielzahl von Vergleichsstudien konnten Forschergruppen nachweisen, dass trotz verschiedener Hauttypen die Verteilungsdichte der Melanozyten an vergleichbaren Körperstellen statistisch gesehen identisch ist.^[10]

Diese Untersuchungen stützen die Theorie, dass die unterschiedlich starke Hautpigmentierung des Menschen sowie seine Augen- und Haarfarbe nicht von der Anzahl an Melanozyten bestimmt wird, sondern vom Melaningehalt der Melanosomen, der Aktivität der Melanogenese sowie der Zusammensetzung der beiden Melaninarten.^[11]

1.4. Das Melanin

Bei Melanin handelt es sich um ein größtenteils aus Indolen aufgebautes Polymer, dessen Hauptaufgabe die Absorption schädlicher UV-Strahlung ist.^[12] Andere biologische Funktionen sind die Strukturverstärkung von Proteinen, die Beteiligung an der Thermoregulation sowie antibiotische und chemoprotektive Eigenschaften. Bei den chemoprotektiven Eigenschaften stehen die Funktion als „Radikalfänger“ und Antioxidant^[13] sowie die Fähigkeit, potentiell toxische Kationen zu binden, im Vordergrund.

Der Name Melanin leitet sich vom griechischen Wort „melanos“ (= dunkel) ab und diente früher als Bezeichnung für jede Art von dunkleren Pigmenten. Im Fall von Säugetieren hat sich der Begriff „Melanin“ dahingehend differenziert, dass er sowohl das Eumelanin als auch Phäomelanin bezeichnet. Bei beiden Melaninen handelt es sich um Heteropolymere, die sich dahingehend unterscheiden, dass das braunschwarze, unlösliche Eumelanin neben seinem Indol-Polymergerüst Bestandteile enthält, die *in vitro* mit Kaliumpermanganat zu 1*H*-Pyrrol-2,3,5-tricarbonsäure (PTCA) oxidiert werden können und einen Gehalt von 1% im Polymer haben.^[12]

Das schwefelhaltigen, rot-gelben und löslichen Phäomelanin hingegen besitzt Verbindungen, die nach *in vitro* Abbau mittels Iodwasserstoff-Säure einen Anteil von etwa 20% Aminohydroxyphenylalanin (AHP) im Polymer ergeben.^[6, 14, 15] Da bei Einwirkung von UV-Strahlung auf die menschliche Haut die Bildung der beiden Melaninarten relativ konstant ist, wird davon ausgegangen, dass die Synthese von Eu- und Phäomelanin abhängig voneinander reguliert wird.^[16, 17, 18]

Das Melanin, besonders das Phäomelanin, sowie seine intermediären Bausteine können auf die Einwirkung von UV-Strahlung mit der Bildung freier Radikale reagieren, die wiederum zu Zell- bzw. DNA-Schäden führen. Ein hoher Phäomelanin-Anteil, wie er beispielsweise bei rothaarigen Menschen vorkommt, erhöht demzufolge die UV-induzierten Hautschäden, anstatt sie zu verringern.^[19]

1.4.1. Struktur des Melanins

Obwohl die Gesamtstruktur des Melanins bis heute nicht eindeutig geklärt ist, spricht man von einem Heteropolymer, das kovalent gebunden Indole als Hauptbestandteil und verschieden große Anteile prä-indolischer Produkte enthält (Abb. 4).

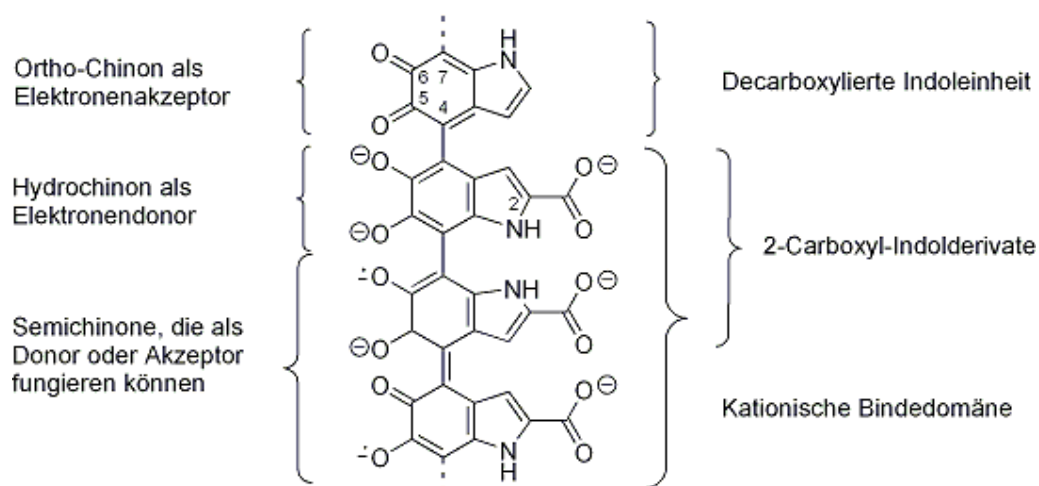


Abb. 4 Schematischer Ausschnitt aus der Struktur des Melanins mit hohem Indolanteil [modifiziert nach Riley], das von einem langkettigen Polymer ausgeht.^[12]

Die substituierten Indole sind über die Positionen 4 und 7 miteinander verknüpft, wodurch es zu einem hohen Maß an Konjugation kommt. Die substituierten Carbonylgruppen befinden sich an den Positionen 5 und 6 (von oben nach unten gesehen) und liegen in unterschiedlichen Formen vor. Bei den *o*-Chinonen liegen sie als Carbonylgruppen vor und als deprotonierte Hydroxyfunktionen in der catecholischen Form, die wiederum im tautomeren Gleichgewicht mit der Semichinonstruktur steht. Durch diese drei unterschiedlichen Strukturmerkmale wird eine Vielzahl elektrochemischer Reaktionen möglich. So kann das Polymer zum einen freie Radikale erzeugen oder binden, Photonen absorbieren und mittels seiner Carboxylgruppen sogar Kationen binden. Die zuletzt genannte Eigenschaft ist auch für die deprotonierten Hydroxyfunktionen oder die Semichinone möglich.

Die in Abb. 4 gezeigte hochkonjugierte Struktur ist der Grund, warum es dem Melanin-Polymer möglich ist, in einem sehr breiten spektralen Bereich zu absorbieren. Die dunkle Färbung des Pigmentes ist das direkte Resultat davon, dass der Großteil des sichtbaren Spektralbereiches absorbiert wird. Die durch Absorption aufgenommene Energie führt innerhalb des Polymers zu elektronischen Übergängen, die zwischen nichtbindenden und bindenden π -Orbitalen sowie anti-bindenden π^* -Orbitalen stattfinden. Die für den $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang notwendige Energie wird durch Absorption von Licht aus dem ultravioletten Bereiche gewonnen und erst durch die konjugationsbedingte Elektronendelokalisation ermöglicht. Demzufolge tritt bei steigendem Konjugationsgrad ein bathochromer Effekt auf, d. h. das Absorptionsmaximum verschiebt sich zu größeren Wellenlängen hin.^[12] Das Eumelanin, mit seinem hohen Anteil an Indolchinonen, erscheint demzufolge dunkler gefärbt, weil es stärker im langwelligen

Lichtbereich absorbiert. Für diesen Effekt sind vor allem die substituierten Carbonylfunktionen verantwortlich. Phäomelanin, das weniger Carbonylgruppen enthält und im Bereich hoher Frequenzen absorbiert, ist aus diesem Grund heller (= rot) gefärbt.^[20] Der überwiegende Teil der Energie der absorbierten sichtbaren und ultravioletten Strahlung wird vom Melanin in Wärme umgewandelt.^[12]

Für die Sekundärstruktur des Melanins werden im Wesentlichen zwei Modelle kontrovers diskutiert. Die eine Theorie legt ein Modell zugrunde, das von einem langkettigen Polymer ausgeht, welches aus Indolen aufgebaut ist (s. Abb. 4). Zahlreiche Untersuchungen mittels Röntgenstrukturanalyse weisen jedoch auf einen Aufbau des Heteropolymers mit einer überwiegend regelmäßigen Schichtstruktur hin, die von Indolen gebildet wird, welche durch van-der-Waals Kräfte zusammengehalten werden (Oligomer-Modell). Zwischen den einzelnen Schichten besteht ein Abstand von 3.4 Å (Abb. 5).^[21]

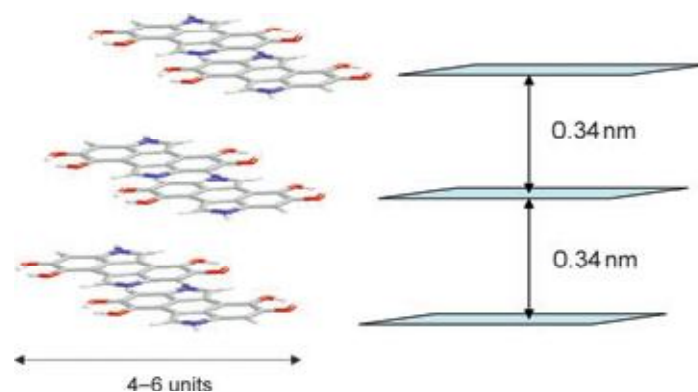


Abb. 5 Schematische Darstellung des Oligomer-Modells von Melanin, wie es 1994 von Zajac *et al.* vorgeschlagen wurde.^[22]

Die linke Seite der Abbildung zeigt drei der übereinanderliegenden Oligomerschichten, von der jede aus 4-6 Indoleinheiten besteht und entlang der z-Achse ausgerichtet ist. Das Modell ähnelt in seiner Struktur dem Aufbau von Graphit. Der Abstand zwischen den einzelnen Ebenen beträgt 3.4 Å.

Durch den vorhandenen Bestandteil an nicht-indolischen Komponenten sind viele Regionen des Melaninpolymers jedoch von amorpher Struktur.^[12]

1.4.2. Biosynthese von Melanin

Das Startmaterial für die Biogenese von Melanin bei Säugetieren ist die Aminosäure (*L*)-Tyrosin (**1**), die im ersten von zwei Schritten durch das Enzym Tyrosinase (auch Tyrosin-Oxidase, Phenolase, Polyphenoloxidase, DOPA-Oxidase oder Sauerstoff-Oxidoreduktase genannt) zu 3,4-Dihydroxyphenylalanin, (*L*)-DOPA (**2**), oxidiert wird.^[6] Die Umwandlung der Aminosäure in (*L*)-DOPA (**2**) ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Melanogenese, d. h. eine Hemmung an dieser Stelle führt zum Abbruch der Melanin Biosynthese.^[23] Im zweiten Schritt der Melanogenese wird (*L*)-DOPA (**2**) zu DOPACHINON (**3**) oxidiert (Abb. 6). Da DOPACHINON (**3**) eine hochreaktive Verbindung ist, kann es an dieser Stelle bereits zu spontaner Polymerisation und daraus resultierender Melanin-Pigmentierung kommen. Die dadurch auftretende Hyperpigmentierung stellt für die betroffenen Menschen ein großes ästhetisches Problem dar.^[24]

Durch Disproportionierung und Zyklisierung entsteht in weiteren Reaktionsschritten aus DOPACHINON (**3**) das Dopachrom (**4**), ein Indolen-2-carbonsäure-5,6-chinon. Die Entstehung einer tautomeren Form von Dopachrom (**4**), die 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure (DHICA) (**7**), wird durch das Tyrosinase-verwandte Protein 2 (TRP-2) katalysiert. TRP-2 wird auch als „Dopachrom-Tautomerase“ bezeichnet. Bei der sich anschließenden Oxidation von DHICA **7** zum Indol-2-carbonsäurechinon **8** wird die katalytische Beteiligung von TRP-1 vermutet, konnte aber bis dato nicht eindeutig nachgewiesen werden. Bei der Bildung von Eumelanin spielen die Zwischenstufen 5,6-Dihydroxyindol (DHI) (**5**) und DHICA **7** die entscheidende Rolle, da aus ihnen das DHI-Melanin bzw. das DHICA-Melanin hervorgeht (Abb. 6).

In Anwesenheit von Cystein und/oder Glutathion bildet sich durch nukleophile Addition aus Dopachinon (**3**) Cysteinyl-DOPA und/oder Glutathion-DOPA (**9**). Diese schwefelhaltigen Komponenten sind die Edukte für eine Reihe weitere, nicht enzymatischer Reaktionen, die zur Bildung des gelb-roten Phäomelanins führen (Abb. 6).^[25]

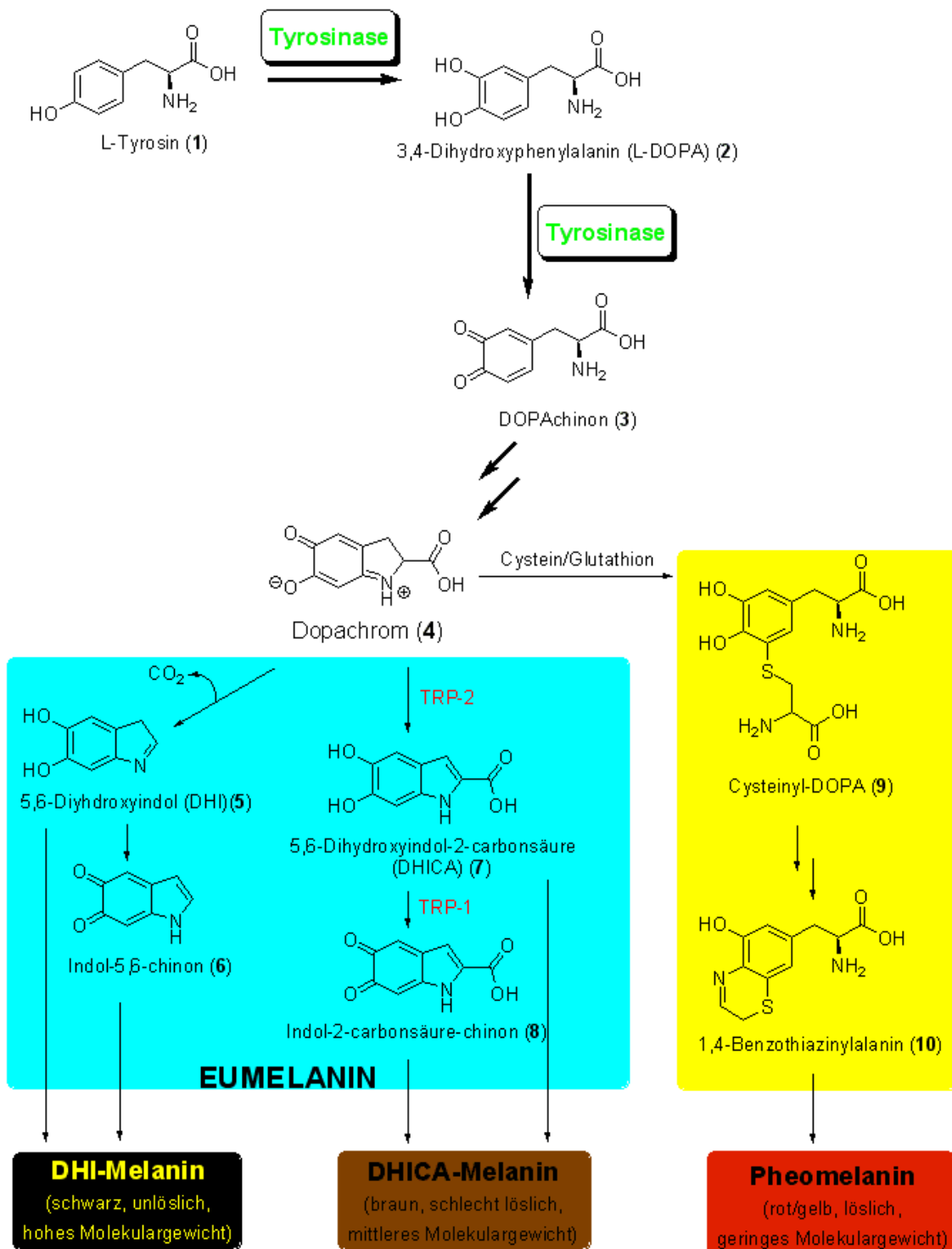


Abb. 6 Schematische Darstellung der Melanogenese („Raper-Mason-Pathway“)^[26]
[modifiziert nach Riley und Potterf *et al.*]^[3,12]

Es werden die wichtigsten Zwischenprodukte bei der Synthese von Eu- und Phäomelanin aufgeführt, die später auch Bestandteile des Heteropolymers werden. Die an der Melanogenese beteiligten Enzyme sind die Tyrosinase und die zwei tyrosinase-ähnlichen Proteine, TRP-1 und TRP-2. Die Funktion von TRP-2 als „Dopachrom Tautomerase“ ist experimentell bestätigt, während die genaue Funktion von TRP-1 noch nicht geklärt ist.

1.4.3. Regulation der Melanogenese

Obwohl die Biochemie der Melanogenese weitestgehend aufgeklärt wurde, ist die Vielzahl der molekularen Mechanismen zur Regulation der Biosynthese von Melanin noch größtenteils unverstanden. Obwohl die Regulationsmechanismen in der Maus deutlich intensiver erforscht wurden, ist bekannt, dass die Pigmentbildung beim Menschen ein auto-regulierter Prozess ist, bei dem die Enzymaktivität der Tyrosinase von ihren Substraten und den Co-Faktoren kontrolliert wird. Die Melanogenese unterliegt zudem einer physiologischen Kontrolle und wird zusätzlich durch exogene und biologische Faktoren sowie eine Reihe weiterer Einflüsse reguliert. Dabei werden neben der Tyrosinase die Melanosomen, die Melanozyten und die Keratinozyten miteinbezogen.

Beim auto-regulierten Prozess wird die Tyrosinaseaktivität durch ihre eigenen Substrate sowie die Co-Faktoren (*L*)-Tyrosin (**1**) und (*L*)-DOPA (**2**) gesteigert. Darüberhinaus beschleunigt (*L*)-DOPA (**2**) die Oxidation von (*L*)-Tyrosin (**1**) zu DOPAchinon (**3**), indem es die *Lag*-Phase verkürzt, die bei der enzymatischen Hydroxylierung von (*L*)-Tyrosin (**1**) beobachtet wird.^[27] Das Zwischenprodukt DHI (**5**) hingegen kann die Synthese von DOPAchinon (**3**) inhibieren und (*L*)-Tyrosin (**1**) wiederum die Umwandlung von DHI (**5**) zu Indol-5,6-chinon (**6**) unterbinden.^[28]

Die Aktivität der Tyrosinase ist zudem stark vom pH-Wert ihrer zellulären Umgebung abhängig. So ist bei pH = 5 nur sehr geringe enzymatische Aktivität zu beobachten, während bei neutralem pH-Wert optimale Bedingungen vorliegen und die höchste Enzymaktivität gemessen wird.^[29, 30, 31, 32]

Demzufolge ist die Tyrosinase in Melanosomen, die sich in den frühen Reifestadien I und II befinden, nahezu inaktiv, da die Organellen zu diesem Zeitpunkt noch ein saures Lumen besitzen. Während des Reifeprozesses der Melanosomen verändert sich auch der pH-Wert in Richtung des neutralen Bereiches, so dass für die Tyrosinase optimale Umgebungsbedingungen geschaffen werden.^[33]

Neben den bereits erwähnten, die Melanogenese beeinflussenden Faktoren spielen eine Reihe von proinflammatorischen Faktoren, die bei sonnenverbrannter Haut^[34, 35] oder entzündlichen Dermatosen auftreten^[36, 37], bei der Stimulation der Melanozyten

eine Rolle. Die wichtigsten Vertreter sind in diesem Zusammenhang die Prostaglandine (PGs), Leukotriene und lipidische Abbauprodukte von Arachidonsäure.

Auch DNA-Schäden, die durch UV-Bestrahlung der Haut hervorgerufen werden, können die Melanogenese beeinflussen. So können neben der T4 Endonuklease V, einem Enzym, das ausschließlich bei der Reparatur von UV-geschädigter DNA auftritt^[38], auch kleine DNA-Fragmente (Thymidin-Dinukleotide (pTT)) die Melanin-Produktion anregen. Bei den pTTs handelt es sich um die Substrate für Thymin-Dimere, die sich als DNA-Photoprodukte bilden. Sie regen die Melanogenese an, indem sie die Menge an Tyrosinase und deren Aktivität erhöhen.^[39]

Außerdem können die Thymidin-Dinukleotide die Aktivität des Tumor-Suppressor-Proteins (p53) stimulieren. Im aktiven Zustand erhöht dieses Protein über eine Kaskadenreaktion sowohl den *m*-RNA- als auch den Proteinspiegel der humanen Tyrosinase.^[40, 41, 42, 43] Das p53-Protein regt die Transkription des POMC-Genpromotors (Proopimelanocortin) in epidermalen Keratinozyten an, wodurch sich dort gleichzeitig die Menge der Peptidhormone α -Melanotropin^[44] (auch α -MSH: α -Melanozyten stimulierendes Hormon) und ACTH (Adrenocorticotrophes Hormon oder Corticotropin) erhöht. In mehreren Forschungsarbeiten konnte gezeigt werden, dass p53 auch die Transkription des Hepatozyten-Nuklearfaktor-1- α (HNF-1- α), ein Transkriptionsfaktor der Tyrosinase, reguliert.^[45]

In den Melanozyten aktiviert die Bindung von α -MSH oder ACTH den zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehörenden Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R), der durch eine rezeptorgekoppelte Adenylatzyklase ATP (Adenosintriphosphat) zu cAMP (zyklisches Adenosinmonotriphosphat) umsetzt.^[46] Dieser intrazelluläre Botenstoff nimmt eine zentrale Rolle in der Signaltransduktionskaskade der Melanogenese ein, indem er eine Proteinkinase (PKA) anregt, die die Transkriptionsrate von MITF-M steigert.^[47]

Der MITF-M (Mikrophtalmie assoziiertes Transkriptionsfaktor) wiederum spielt eine wichtige Rolle bei der Transkriptionskontrolle von Tyrosinase, TRP-1, TRP-2^[48] und Proteinkinase C- β (PKC- β)^[49], da es die Transkriptionsrate des Enzyms und PKC- β erhöht^[49, 50, 51] und die Bildung von Eumelanin fördert. Um statt der Eumelanin-Biosynthese die Bildung von Phäomelanin zu fördern, wird bei der bereits erwähnten Signalkaskade auch das ASP („Agouti signaling protein“), einem Antagonist von

α -MSH, gebildet. ASP kann kompetitiv an den MCR1-Rezeptor binden, wodurch die Adenylatzyklase und damit die Entstehung von cAMP gehemmt wird.

Die Aktivität und Stabilität von MITF-M wird über dessen Phosphorylierungsgrad geregelt. Bei beginnender Phosphorylierung von MITF-M ist die Transkriptionsrate der Tyrosinase und PKC- β am größten. Je mehr Phosphatgruppen übertragen werden, desto mehr nimmt die strukturelle Stabilität von MITF-M ab, das am Ende von Proteasomen abgebaut wird.^[52, 53] Neben seiner bereits erwähnten Kontrollfunktion besitzt MITF eine Schlüsselrolle bei der Transkription von Rab27a^[54], einem wichtigen Protein beim Transport der Melanosomen, und Pmel17. Pmel17 ist bei der Bildung der Melanosomenmatrix involviert.^[50] Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MITF-M nicht nur eine zentrale Rolle bei der Melaninbiosynthese spielt, sondern auch bei der Biogenese der Melanosomen und bei deren Transport eine Kontrollfunktion ausübt.

Zusätzlich spielen bei der Regulation der Pigmentbildung die durch PKC- β vermittelten, posttranslationalen Modifikationen der Tyrosinase eine wichtige Rolle. So kann z. B. eine Steigerung der enzymatischen Aktivität durch Phosphorylierung von Serinresten in der zytoplasmatischen Domäne der Tyrosinase induziert werden.^[55, 56]

Die Aktivierung der PKC- β ist nicht nur von MITF abhängig, sondern auch UV-vermittelt, da sie durch membranassoziierte Diacylglycerole (DAG) hervorgerufen wird. DAGs werden hauptsächlich durch Schädigung von plasmamembran-lokalisierten Lipiden bei UV-Bestrahlung gebildet.^[57] Danach bindet PKC- β spezifisch an den Rezeptor für die aktivierte C-Kinase-I (RACK-I) und bildet mit ihm einen Komplex (PKC- β /RACK-I-Komplex). Dieser Komplex wandert anschließend zur Melanosomenmembran und steigert dort die Phosphorylierung der Tyrosinase.^[58] Durch die Phosphorylierung kann sich das Tyrosinase-verwandte Protein 1 (TRP-1) an die Tyrosinase anlagern, von dem vermutet wird, dass es das Enzym stabilisiert und damit seine enzymatische Aktivität erhöht.^[59]

Neben diesen Faktoren zur Aktivierung der Melanogenese, gibt es auch Kontrollmechanismen, die eine Überaktivierung der Biosynthese vermeiden. So werden außer den aktivierenden parakrinen Faktoren auch die Mengen der beiden Zytokine, TNF- α und IL-14, erhöht, die in der Lage sind die Pigmentbildung zu hemmen.^[60, 61]

1.5. Die Tyrosinase

Die humane Tyrosinase ist eine multifunktionelle, glycosylierte Oxidase mit zwei Kupferatomen im aktiven Zentrum und ausschließlich in den Melanozyten lokalisiert.^[62, 63]

Die Biosynthese der Tyrosinase findet in den Ribosomen im endoplasmatischen Reticulum (ER) der Melanozyten statt.^[64] Sobald die Dimerisierung und die korrekte Faltung abgeschlossen sind, wird es in COPII-umhüllten Vesikeln zum Golgi-Apparat transportiert, wo die Glykosylierung und der Einbau der beiden Kupferatome stattfinden, die später das katalytische Zentrum bilden. Die noch inaktive Form der humanen Tyrosinase gelangt danach in die Melanosomen (Reifestadium III),^[64, 65] wo das Enzym in deren Membran eingelagert wird (Abb. 7).

Die beiden Proteine TRP-1 und TRP-2 sind ebenfalls an der Biosynthese von Melanin beteiligt. Sie befinden sich wie die Tyrosinase in den Melanosomen und durchspannen deren Membran.^[66]

Von TRP-2 („Dopachrom-Tautomerase“) weiß man, dass es im Komplex mit Tyrosinase und TRP-1^[67] die Tautomerisierung von Dopachrom (**4**) zu 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure (**7**) katalysiert. Wie die Tyrosinase benötigt TRP-2 für seine enzymatische Aktivität Metallionen, wobei seine Affinität zu Kupfer höher ist als die zu Zink.^[68] Die Funktion von TRP-1 ist bis dato nicht eindeutig geklärt. Durch gezielte „Gene-silencing“-Versuche konnte jedoch gezeigt werden, dass das Protein für eine optimale Melaninsynthese essentiell ist.^[69] Desweiteren wurde vorgeschlagen, dass TRP-1 das Mengenverhältnis von Eumelanin zu Phäomelanin erhöht.^[70, 71] Da das Enzym, ähnlich wie TRP-2, ebenfalls mit der Tyrosinase komplexiert, wird vermutet, dass es eine Rolle bei der Enzymaktivität spielt und/oder an ihrer Stabilisierung beteiligt ist.^[59] Außerdem soll TRP-1 die korrekte Biogenese der Melanosomen beeinflussen, da die Unterdrückung seiner Proteinexpression zu strukturell anomalen Melanosomen führt.^[72]

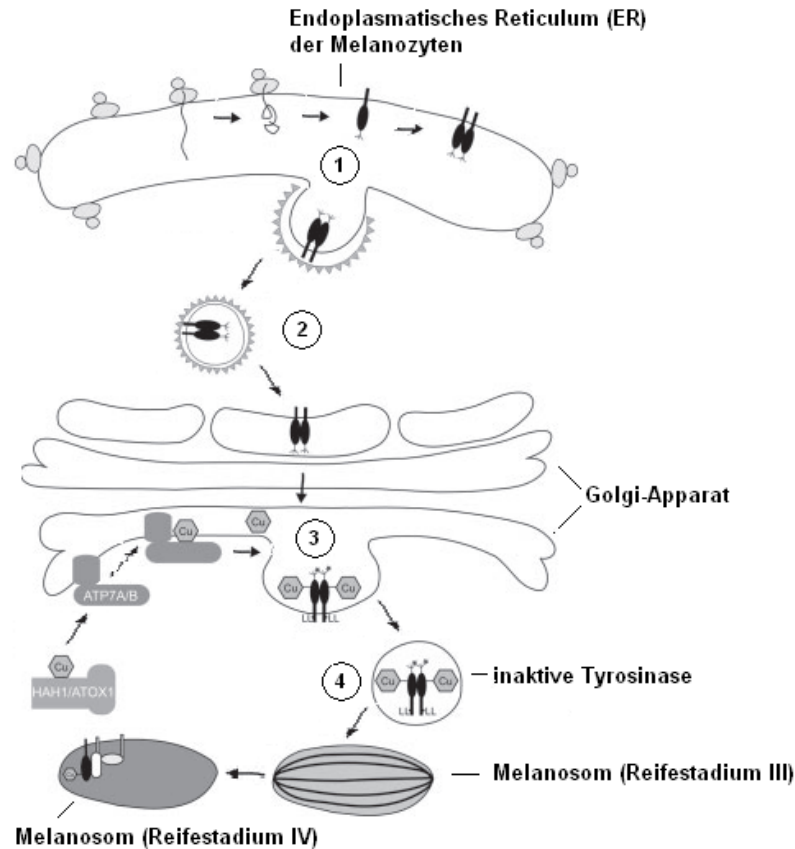


Abb. 7 Prozessierung der Tyrosinase und ihr Weg durch die Sekretionsphase [modifiziert nach Wang und Herbert].^[11]

(1) Von links nach rechts: Nach Translation der Tyrosinase im ER der Melanozyten, faltet sich das Enzym co-translational und dimerisiert. (2) Die in COPII-Vesikel eingeschlossene Tyrosinase wird zum Golgi-Apparat transportiert. (3) Das Enzym wird glykosyliert und das aktive Zentrum wird durch den Einbau von zwei Kupferatomen gebildet. (4) Die inaktive Tyrosinase wird zu den Melanosomen im Reifestadium III transportiert. In den ausgereiften Melanosomen (Reifestadium IV) bildet sich der sogenannten Melanogenese-Komplex, um von dort aus die Melanin-Biosynthese zu starten.

1.5.1. Molekulare Struktur der humanen Tyrosinase

Die humane Tyrosinase wird den integralen Membranproteinen des Typ I zugeordnet, da es sich bei dem Enzym um ein *Singlepass*-Transmembranprotein (ein Protein, das die Membran nur einmal durchquert) mit einem extrazellulär lokalisierten N-Terminus handelt. Obwohl die primäre Struktur der humanen Tyrosinase bekannt ist, ist über ihre Proteinstruktur als Ganzes oder die räumliche Struktur der einzelnen Domänen wenig bekannt.

Das ausgereifte Enzym lässt sich in drei große Domänen unterteilen: (1) die N-terminale, 455 Aminosäuren lange Domäne, die im Lumen der Melanosomen lokalisiert ist und das aktive Zentrum enthält, (2) eine Transmembrandomäne und (3) eine C-terminale Domäne, die ins Zytosol der Melanozyten hineinreicht (Abb. 8).^[11]

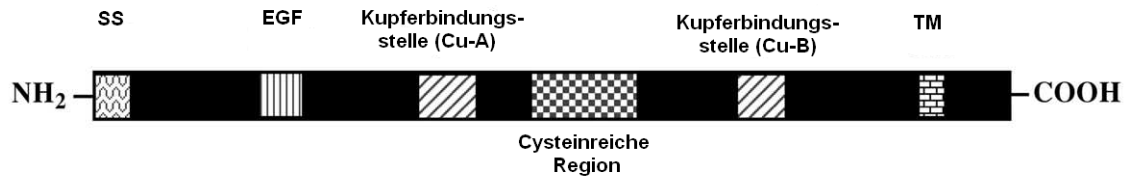


Abb. 8 Die chromosomale Struktur der humanen Tyrosinase [modifiziert nach Sturm *et al.*].^[73]

Die schematische Darstellung der genetischen Struktur des Enzyms zeigt (von links nach rechts) die N-terminalen Signalsequenz (SS), eine dem epidermalen Wachstumsfaktor ähnliche Region (EGF), die beiden Kupferbindungsdomänen (Cu-A und Cu-B), eine cysteinreiche Region sowie die C-terminale Transmembrandomäne (TM), die die Membran der Melanosomen durchspannt.

Die gesamte Peptidsequenz der Tyrosinase umfasst 529 Aminosäuren. Sie beginnt mit einer 18 Aminosäuren langen N-terminalen Signalsequenz, der sich die luminal Domäne anschließt.

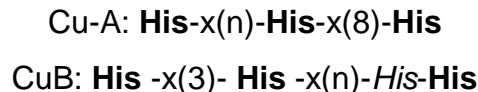
Die luminal Domäne enthält sieben potentielle *N*-Glycosylierungsstellen, von denen in der Regel sechs oder sieben besetzt sind.^[74] Das Molekulargewicht der Tyrosinase in Säugetieren schwankt zwischen 60 und 79 kDa, da das Protein im nicht-glycosylierten Zustand eine Masse von ca. 60 kDa besitzt, während es glycosyliert durch Gelelektrophorese mit einer Größe von ca. 70 kDa nachweisbar ist.^[11] Für die Enzymaktivität ist die Glycosylierung essentiell, da eine Besetzung von bestimmten Glycosylierungsstellen mit Tunicamycin die Reifung der Tyrosinase stoppt^[75, 76], so dass das Enzym in inaktiver Form im ER verbleibt und dort von zytosolischen Proteasomen abgebaut wird.^[77]

Darüberhinaus enthält die luminal Domäne 17 Cystein-Einheiten. Eine befindet sich bereits in der Signalsequenz und eine im C-terminalen, cytosolischen Bereich.^[11] Die verbleibenden 15 Cysteine sind im Gegensatz zu den Glycosylierungsstellen nicht über die gesamte Ektodomäne verteilt, sondern in drei großen Clustern angeordnet. Zwei der Cluster befinden sich *N*-terminal zur Kupferbindungsstelle-A, der dritte liegt zwischen Cu-A und Cu-B.^[78]

Obwohl die genaue Bedeutung der Cysteine bei der Differenzierung der humanen Tyrosinase bis dato nicht vollständig aufgeklärt ist, konnte bestätigt werden, dass sie Disulfid-Brücken bilden, die für das Enzym strukturgebend sind. Diese Modifikation findet co-translational unter den oxidierenden Bedingungen des ER statt und wird von der Protein-Disulfid-Isomerase (PDI) katalysiert.^[11]

Im aktiven Zentrum der humanen Tyrosinase befinden sich zwei Kupferatome, die für den Ablauf der Katalyse essentiell sind. Jedes Kupferatom wird von den N_ε-Atomen seiner drei Histidinliganden koordiniert, wobei zwei N_{His}-Liganden eine starke äquatoriale Bindung ausbilden, während die Bindung des dritten, axial ausgerichteten Histidins schwächer ist.^[79] Aufgrund dieser Merkmale wird das Enzym auch als Typ III Kupfer-Bindeprotein klassifiziert. Kupferzentren dieser Art finden sich ansonsten nur bei den Hämocyaninen oder bei den Catecholoxidasen von Pflanzen.^[11]

Die als Cu-A bezeichnete erste Kupferbindestelle wird von den Histidinen 162, 184 und 193 umgeben, die zweite Bindungsstelle (Cu-B) von Histidin 345, 349 und 371. Die beiden Kupferbindungsmotive:



sind hochkonserviert und kommen in allen aktiven Zentren der Enzymfamilie vor.^[78]

Die Besonderheit des Cu-B-Bindemotivs ist die His-His-Sequenz, bei welcher der erste Histidin-Rest (kursiv) nicht das Kupferatom komplexiert, jedoch für die Stereospezifität gegenüber Diphenol-Substraten verantwortlich ist.^[80]

Die Aufgabe der sich anschließenden Transmembrandomäne ist die Verankerung der Tyrosinase in der Membran der Melanosomen, so dass die N-terminale Ekto-domäne in das Lumen hineinreicht.

Den Abschluss bildet die cytosolische C-terminale Domäne, die zwei intrazelluläre Zielsignale enthält, welche unabhängig voneinander mit Adapter-Proteinen interagieren.^[81] Diese Signal-Motive enthalten ein Di-Leucin (LL)- und ein tyrosin-basiertes Motiv YXXB (B = hydrophober Rest).^[82]

1.5.2. Katalysezyklus der Tyrosinase

Die Tyrosinase katalysiert unter Sauerstoffverbrauch einen zweistufigen Reaktionsmechanismus (Abb. 9):

1. Die Hydroxylierung von Monophenolen zu o-Diphenolen ((L)-Tyrosin (1) → (L)-DOPA (2))
2. Die Oxidation von Diphenolen zu Chinonen ((L)-DOPA (2) → DOPACHINON (3)).

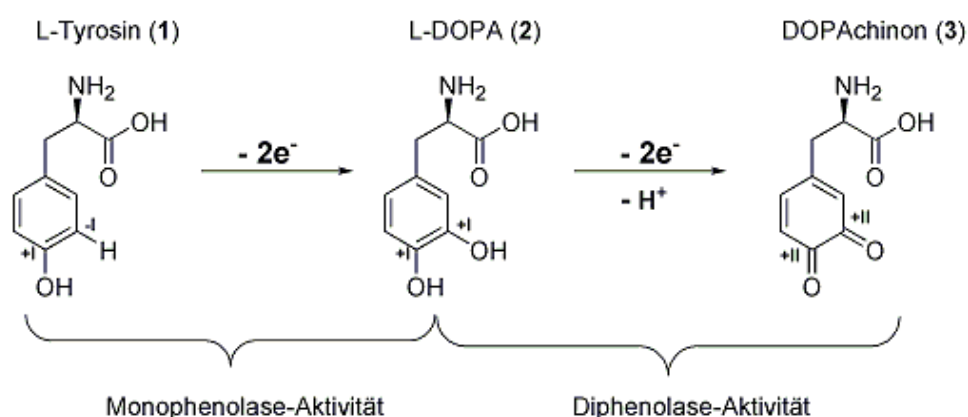


Abb. 9 Substratreaktion der Tyrosinase.

((L)-Tyrosin (1) wird unter Abgabe von zwei Elektronen und Aufnahme von einem Sauerstoffatom zu ((L)-DOPA (2) hydroxyliert, das unter Abgabe von zwei Elektronen und zwei Protonen zu DOPACHINON (3) oxidiert wird.

Chemische und spektroskopische Studien haben in diesem Zusammenhang gezeigt, dass das aktive Zentrum der Tyrosinase dabei mehrere Formen annimmt: *met*, *deoxy* und *oxy*.

Die *oxy*-Form (E_{Ox}) der Tyrosinase ist in der Lage sowohl mit Monophenolen als auch mit Diphenolen zu reagieren. Die beiden tetragonal koordinierten Kupferionen des aktiven Zentrums sind zweifach positiv geladen und das exogene Sauerstoffmolekül als Peroxid gebunden, so dass es die beiden Kupferzentren verbrückt.^[27] Die Tyrosinase liegt zu 85% in der *met*-Form (E_{met}) vor,^[79] in welcher die zwei Kupferionen in der Mitte ein Hydroxid-Ion binden und sich ebenfalls in der Oxidationsstufe +2 befinden. Da *met*-Tyrosinase keine Monophenole wie ((L)-Tyrosin (1) binden kann, muss sie zuerst in die *oxy*-Form umgewandelt werden, um den Katalysezyklus mit

(L)-Tyrosin (**1**) beginnen zu können. E_{ox} wiederum bildet sich durch Sauerstoffaufnahme aus der *deoxy*-Form (E_d) des Enzyms, dessen aktives Zentrum in diesem Fall zwei einfach positiv geladene Kupferionen enthält und keinen Sauerstoff gebunden hat.^[27]

1.5.2.1. Monophenolase Aktivität

Im ersten Schritt des Katalysezyklus bindet die *oxy*-Form des Enzyms sein Substrat (L)-Tyrosin (**1**) und bildet einen Enzym-Substrat-Komplex ($E_{ox}D$). Durch Insertion eines in E_{ox} gebundenen Sauerstoffes in den Aromaten wird (L)-Tyrosin (**1**) hydroxyliert und es entsteht der E_mD -Komplex. An dieser Stelle des Katalysezyklus können zwei mögliche Folgereaktionen stattfinden. Zum einen kann das zweite Sauerstoffatom im aktiven Zentrum durch Protonenaufnahme zu Wasser reduziert werden, welches beim Zerfall des Enzym-Substrat-Komplexes (E_mD) unter Abgabe von (L)-DOPA (**2**) abgespalten wird. Die Folge dieser Reaktion ist die Bildung von E_d , der *deoxy*-Form der Tyrosinase (Abb. 10).^[27]

Zum anderen kann (L)-DOPA (**2**) ohne Oxidation unter Bildung von E_{met} aus dem Komplex entlassen werden. Die *met*-Form kann nun wiederum (L)-Tyrosin (**1**) als Substrat binden, jedoch nicht umsetzen, so dass sich ein inaktiver Enzym-Substrat-Komplex bildet E_mM („dead end pathway“) (Abb. 10).^[83, 84]

1.5.2.2. Diphenolase-Aktivität

Die native Form der Tyrosinase (E_{met}) bindet an das Diphenol **2** unter Bildung des Komplexes E_mD . Unter Wasserabspaltung wird Dopachinon aus dem Enzym-Substrat-Komplex entlassen. Gleichzeitig wird das Enzym zur *deoxy*-Form reduziert (E_d), indem es die zwei, bei der Oxidation von (L)-DOPA (**2**) zu DOPAchinson (**3**) abgegebenen Elektronen aufnimmt. Durch Aufnahme von Sauerstoff bildet sich die *oxy*-Form des Enzyms, die erneut unter Bildung des Komplexes $E_{ox}D$ mit einem anderen Diphenolen reagieren kann. Nach der Oxidation von (L)-DOPA (**2**) zu DOPAchinson (**3**) kehrt die Tyrosinase in die *met*-Form zurück und der zweite Schritt des Katalysezyklus kann erneut beginnen (Abb. 10).

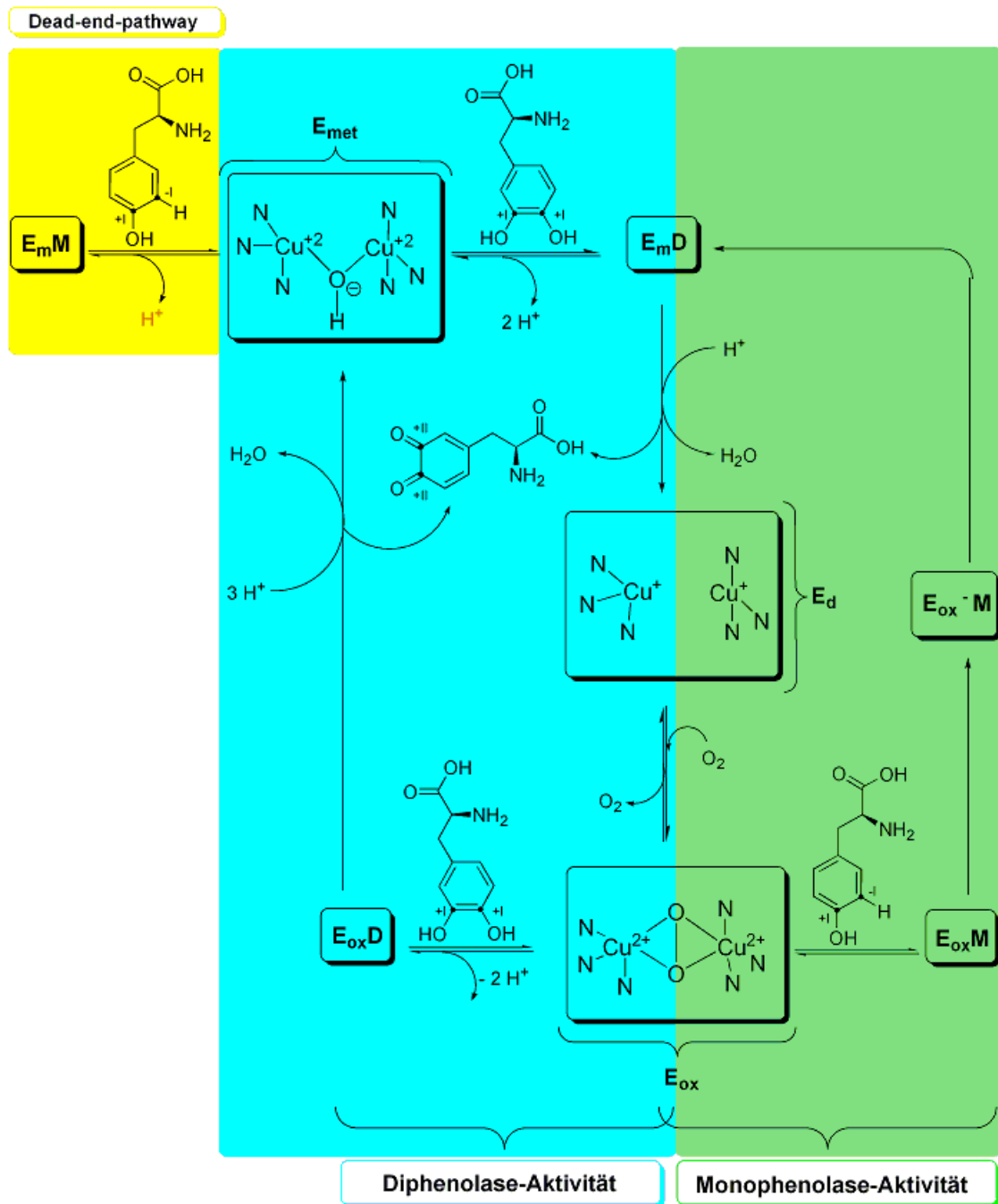


Abb. 10 Katalysezyklus der humanen Tyrosinase [modifiziert nach Fenoll *et. al.*].^[83]

1.5.2.3. Die Lag-Phase

Die Lag-Phase ist charakteristisch für den Monophenolase-Zyklus der Tyrosinase und variiert sehr stark in ihrer Dauer. Während sie bei der Pilztyrosinase nur wenige Minuten dauert, kann sie beim humanen Enzym über mehrere Stunden anhalten und sich mit steigender Tyrosinkonzentration sogar noch verlängern.^[62, 85] In dieser Zeit

steigt die Umsatzrate der Oxidation von (L)-Tyrosin (**1**) nur sehr gering an und erreicht erst langsam die maximale Geschwindigkeit.

Die Lag-Phase entsteht, wenn sich durch Bindung von (L)-Tyrosin (**1**) an die *met*-Form der Tyrosinase der „dead-end complex“ E_mM bildet, in dem das Substrat nicht umgesetzt werden kann. Die Aminosäure fungiert somit als Inhibitor und entzieht dem Katalysezyklus gleichzeitig (L)-Tyrosin (**1**) („dead end pathway“) (Abb. 10).

Wie bereits erwähnt, liegt die Tyrosinase zum Großteil in ihrer *met*-Form vor, so dass nur sehr geringe Mengen des Substrates umgesetzt werden können. (L)-DOPA (**2**) wirkt in diesem Zusammenhang als Co-Faktor und verkürzt die Länge der Lag-Phase durch seinen allosterischen Effekt, indem es mit (L)-Tyrosin (**1**) um das katalytische Zentrum der *met*-Tyrosinase konkurriert. Durch Umsetzung der *met*-Form mit (L)-DOPA (**2**) werden die Kupferionen des aktiven Zentrum reduziert (Oxidationszahl +1) und die entstehende *oxy*-Form des Enzyms kann die Oxidation von (L)-Tyrosin (**1**) zum Diphenol katalysieren (Abb. 11). Als Quelle des Reduktionsmittels, (L)-DOPA (**2**), werden mehrere Möglichkeiten kontrovers diskutiert. Es wird angenommen, dass der Co-Faktor zum einen durch die zu Beginn der Katalyse nur in geringen Mengen vorhandene E_{ox} -Form der Tyrosinase erzeugt wird. Zum anderen wird ein nicht enzymatischer, von Dopachinon ausgehender Redoxzyklus (Abb. 11) in Erwägung gezogen, dem folgende Produktgleichung zugrunde liegt (Tab.1).

Tab. 1 Produktgleichung der nicht-enzymatischen Gewinnung von (L)-DOPA (2**) [modifiziert nach Naish-Byfield und Riley].^[85]**

Tyrosin + O ₂ → DOPACHINON + H ₂ O	Katalysiert durch E _{ox}
DOPACHINON → zyklisches DOPA	Intramolekulare Zyklisierung
zyklisches DOPA + DOPACHINON → L-DOPA + Dopachrom	Redoxpaar
L-DOPA + ½ O ₂ → DOPACHINON + H ₂ O	Katalysiert durch E _{met}
<hr/>	
M + 1 ½ O ₂ → Dopachrom + 2 H ₂ O	Gesamtgleichung

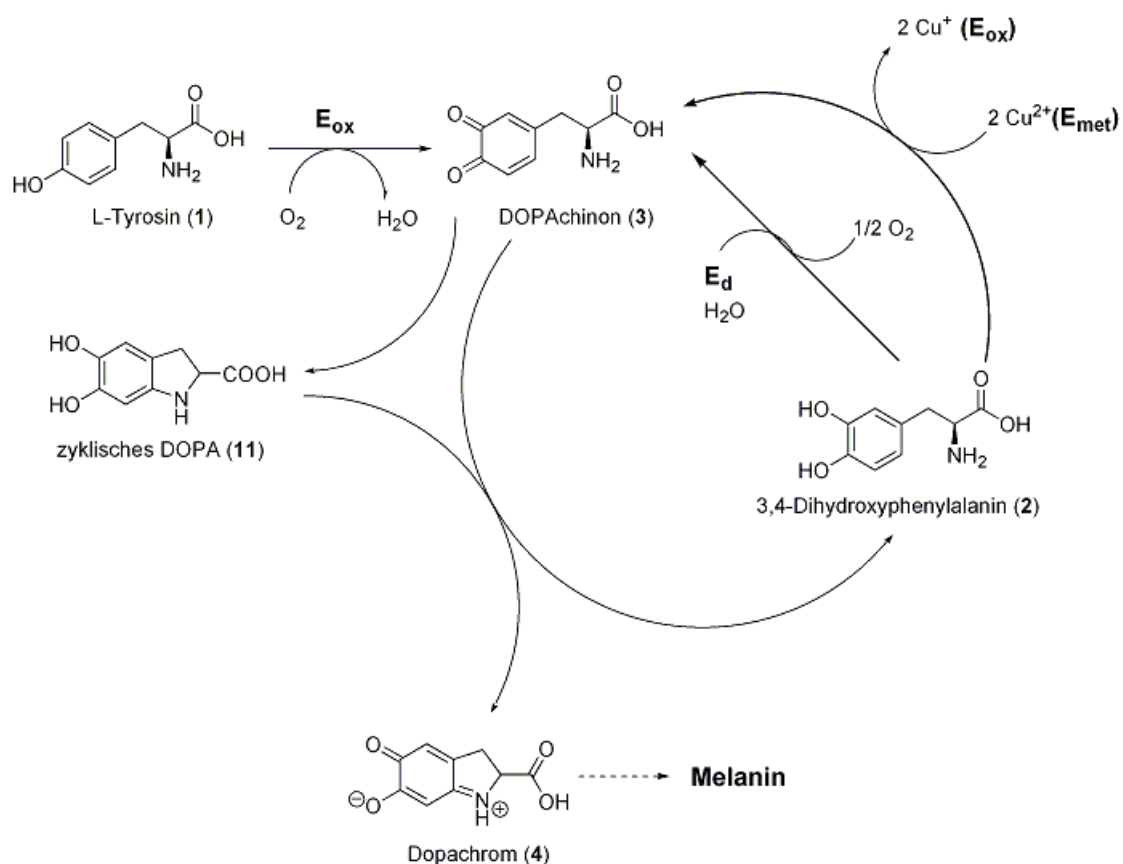


Abb. 11 Lag-Phase der Melanogenese [modifiziert nach Naish-Byfield und Riley].^[85]

Die Gewinnung des Co-Faktors (*L*)-DOPA (2) erfolgt entweder durch Umsetzung von (1) mit der zu Beginn des Katalysezyklus in geringen Mengen vorliegenden oxy-Form der Tyrosinase oder durch einen nicht enzymatischen, von (3) ausgehenden Redoxzyklus.

Im abgebildeten Redoxzyklus ist der essentielle Schritt zur Reduktion eine spontane Ringschlußreaktion durch Angriff des nukleophilen Stickstoffes auf das C6-Atom des aromatischen Systems von DOPachinon (3). Es bildet sich zyklisches DOPA (11), das danach in einer Redoxreaktion zu Dopachrom (4) oxidiert wird, während sein Reaktionspartner DOPachinon (3) zu (*L*)-DOPA (2) reduziert wird. Das so entstandene 3,4-Dihydroxyphenylalanin (2) kann nun als Substrat für die *met*-Form der Tyrosinase dienen und diese in die oxy-Form umwandeln. Mit steigender Konzentration von (2) erhöht sich die Produktbildungsrate, da mehr Substrat (1) abreagieren kann. Die Produktbildungsrate erreicht damit einen linearen Bereich und ihre maximale Geschwindigkeit.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Länge der Lag-Phase von folgenden Faktoren abhängt: 1.) Der Gesamtmenge an Enzym, 2.) der Konzentration des Substrates (*L*)-Tyrosin (1), 3.) der Konzentration von E_{ox} und 4.) der katalytischen

Menge an (*L*)-DOPA (**2**), die die Dauer der Lag-Phase auf ein Minimum reduzieren kann.^[79] Aufgrund der Lag-Phase und der Notwendigkeit von (*L*)-DOPA (**2**) als Co-Faktor gehorcht der erste Schritt des Katalysezyklus (Monophenolase-Aktivität) einer sehr komplexen Kinetik. Die Umsetzung von (*L*)-DOPA (**2**) verläuft jedoch nach der Michaelis-Menten-Kinetik^[83] und wird gerne für Inhibitortests sowie kinetische Untersuchungen herangezogen.

1.6. Tyrosinase-Inhibitoren

Obwohl Melanin wichtig ist für den Schutz der Haut vor Photoschäden, kann dessen übermäßige Bildung und Akkumulation zu Hyperpigmentierungen wie z. B. Chloasma, Melasma und postinflammatorischer Melanodermitis führen, die für die betroffenen Personen ein ästhetisches Problem darstellen. Auch zur Aufhellung von normalen Hautpigmenten wie Sommersprossen oder Altersflecken sind Tyrosinase-Inhibitoren von großem dermatologischem und kosmetischem Interesse. Auslösende Faktoren für Pigmentstörungen sind in den meisten Fällen die übermäßige Bestrahlung mit UV-Licht, chronische Entzündungen sowie eine erhöhte Ausschüttung von α -MSH.^[86, 87]

Besonders in den asiatischen Ländern ist das Interesse an depigmentierenden Stoffen zur Aufhellung normal pigmentierter Haut groß, da dort helle Haut als Schönheitsideal gilt. Darüberhinaus werden auch im Interesse der Landwirtschaft Bemühungen unternommen die in Früchten, Gemüse und Pilzen auftretende, enzymatische Bräunung zu verhindern, da sie den kommerziellen Wert der Ware mindert und zu großen finanziellen Verlusten führt.^[88]

Bei der Behandlung von Pigmentierungstörungen hat das mit den Jahren größer gewordene Wissen über die Funktionsweise der Melanozyten, sowie den Mechanismus der Melanogenese neue Möglichkeiten bei der Synthese von Tyrosinaseinhibitoren eröffnet. Da die Tyrosinase eine Schlüsselrolle bei der Biosynthese des Melanins spielt, ist sie das Ziel der meisten depigmentierenden Substanzen. Dabei wird nicht nur versucht ihre katalytische Aktivität zu beeinflussen, sondern auch die Transkriptionsrate ihrer *m*-RNA, die Translationsrate sowie die posttranslationalen Glycosylierung und Prozessierung zu verhindern. Weitere Angriffspunkte für depigmentierende Substanzen zielen auf die Steigerung des enzymatischen Abbaus des Enzyms, die Rückreduzierung der Reaktionsprodukte mit Hilfe von Antioxidantien, den Abbruch

der Reifung und die Hemmung des Transfers der Melanosomen auf die Melanozyten sowie die Unterbindung der von Entzündungsfaktoren induzierten Anregung der Melanin-Biosynthese. Von der Vielzahl der Substanzen, die den Weg als „Skin-Whitener“ in kosmetische Produkte gefunden haben, zeigen die meisten einen geringen kosmetischen/klinischen Effekt und/oder zeichnen sich durch mutagenes Potential sowie hohe Zytotoxizität aus.

Da die räumliche Struktur der humanen Tyrosinase bis heute nicht aufgeklärt worden ist und das Enzym sich nur in relativ geringen Mengen isolieren lässt, wird bei Hemmstoffstudien fast ausschließlich auf die käuflich zu erwerbende Tyrosinase aus dem Champignon *A. bisporus* zurückgegriffen. Neben der kommerziellen Verfügbarkeit bietet die Pilztyrosinase aus *A. bisporus* den Vorteil, dass sie mit den aus *Streptomyces glaucescens* und *Neurospora crassa* isolierten Tyrosinasen zu den strukturell am besten charakterisierten Vertretern zählt.^[79]

Die an der humanen und der Pilztyrosinase durchgeführten kinetischen Studien zeigen jedoch, dass trotz der hohen Sequenzhomologie deutliche Unterschiede zwischen den beiden Enzymen bestehen. Aus diesem Grund wird die Tauglichkeit der Pilztyrosinase als Modellenzym häufig angezweifelt.^[89] Dieses Erkenntnis wird zudem durch *in-silico* Modelle gestützt, die einen deutlichen Unterschied in der Topographie der Substratbindetasche der beiden Enzyme zeigen.^[90]

Die Vielzahl an möglichen Tyrosinase-Inhibitoren lässt sich aufgrund des Wirkmechanismus und des Angriffspunktes in sechs große Klasse einteilen.^[19, 79, 91, 92, 93, 94]

1. Reduktionsmittel wie beispielsweise Ascorbinsäure inhibieren die Melanogenese, indem sie DOPACHINON (**3**) zu (L)-DOPA (**2**) reduzieren und somit die Bildung von Dopachrom (**4**) bzw. dem daraus entstehenden Melanin verhindern.
2. Schwefelhaltige Verbindungen, die ebenfalls die Melanogenese inhibieren, da sie sich mit DOPACHINON (**3**) zu einem farblosen Endprodukt umsetzen. Die Melanin-Biosynthese wird auf diese Weise so lange unterbunden, bis der DOPACHINON-Fänger aufgebraucht ist.
3. Phenolartige Komponenten, die bei guter Affinität zum Enzym als alternative Substrate reagieren und deren chinoide Produkte in einem anderen Spektralbereich absorbieren als Dopachrom (**4**). Aufgrund dieses Effektes werden sie fälschlicherweise oft als Inhibitoren bezeichnet.

4. Unspezifische Enzym-Inaktivatoren wie z.B. Säuren oder Basen, die die Tyrosinase denaturieren.
5. Irreversible Inhibitoren, die auf den Katalysezyklus des Enzyms wirken und deshalb auch „Suizid-Substrate“ genannt werden. Sie können von der Tyrosinase umgesetzt werden und durch kovalente Bindung an das aktive Zentrum das Enzym inaktivieren.
6. Spezifische Inhibitoren, denen die meisten der bis dato bekannten „Whitening-Substanzen“ angehören. Sie binden reversibel an das aktive Zentrum des Enzyms und hemmen dessen katalytische Aktivität.

Von den oben aufgeführten sechs Klassen, werden nur die Verbindungen der unteren beiden Kategorien (5. und 6.) als „echte Inhibitoren“ bezeichnet, da sie über eine direkt Bindung an das Enzym dessen Aktivität hemmen.

1.6.1. Reversible Inhibitoren

Diese „echten Inhibitoren“ lassen sich wiederum nach der Art des Hemm-Mechanismus unterscheiden: a.) kompetitiv b.) unkompetitiv c.) nicht-kompetitiv und d.) Mischtyp (kompetitiv/unkompetitiv) (Abb. 12).

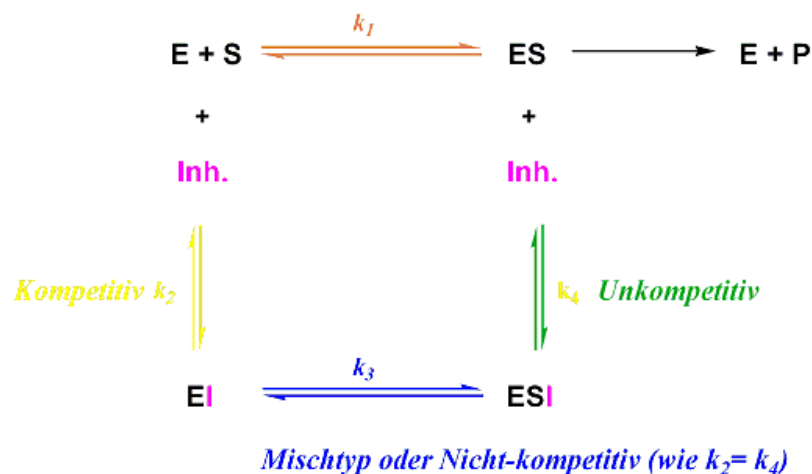


Abb. 12 Reaktionsmechanismen der „echten“, reversibel bindenden Inhibitoren der Tyrosinase [modifiziert nach Chang].^[78]

E = Tyrosinase, S = Substrat, P = Produkt der Katalyse, Inh. = Inhibitor, ES = Enzym-Substrat-Komplex, ESI = Enzym-Substrat-Inhibitor-Komplex, EI = Enzym-Inhibitor-Komplex.

Beim unkompetitiven Mechanismus kann der Inhibitor nur an den Enzym-Substrat-Komplex (ES) binden, während bei kompetitiver Hemmung nur die Bindung an das freie Enzym möglich ist. Der Inhibitor und das Substrat konkurrieren bei kompetitiver Hemmung um dieselbe Bindungsstelle. Als kompetitive Inhibitoren kommen Kupfer-chelatoren oder nicht metabolisierbare Derivate des Substrates in Frage. Beim Mischtyp ist der Inhibitor in der Lage sowohl an das freie Enzym als auch an den Enzym-Substrat-Komplex zu binden. Die Geschwindigkeitskonstanten für die Bindung an das freie Enzym bzw. den Enzym-Substrat-Komplex sind jedoch unterschiedlich. Bei der nicht-kompetitiven Hemmung handelt es sich um einen Spezialfall des Mischtyps, da die Bindung des Inhibitors dort mit derselben Geschwindigkeitskonstante ($k_2 = k_4$) erfolgt.

Bei den meisten der bekannten, reversiblen Tyrosinase-Inhibitoren handelt es sich um Phenol- oder Catecholderivate, die als Substratanaloga an das Enzym binden, aber von diesem nachfolgend nicht umgesetzt werden können. Diese Hemmstoffe sollen im folgenden anhand ihrer funktionellen Gruppen eingeteilt werden.^[79]

Zu den bekanntesten und wirksamsten Tyrosinase-Inhibitoren gehören die Kojisäure (**12**), das Tropolon (**13**)^[95] und die Aminosäure (*L*)-Mimosin (**15**).^[96] Alle drei Verbindungen haben als gemeinsames Strukturmerkmal eine α -Hydroxy-Ketogruppe, die sich, entsprechend der Struktur von (*L*)-DOPA (**2**), an einem Ringsystem befindet und für die Bindung an das Di-Kupferzentrum verantwortlich ist (Abb. 13).

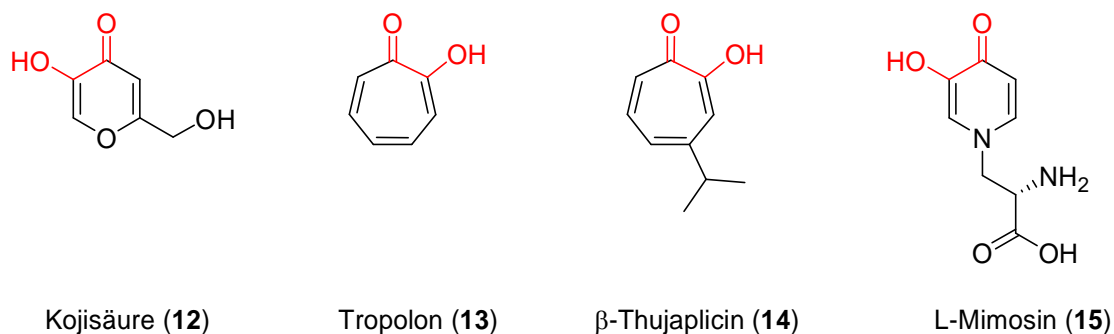


Abb. 13 Reversible Tyrosinase-Inhibitoren mit α -Hydroxy-Ketogruppe [rot markiert].

Von der Kojisäure (**12**) ist bekannt, dass sie in ihrer Funktion als Kupferchelator die Diphenolase-Aktivität der Tyrosinase inhibiert.^[97] Darüberhinaus wirkt sie auch als Antioxidant und reduziert DOPACHINON (**3**) zurück zu (*L*)-DOPA (**2**).^[98]

Eine kosmetische Behandlung mit Kojisäure (**12**) führt außerdem bei den Melanozyten zum Verlust ihrer dendritischen Fortsätze sowie zu einer Verringerung ihres Melaningehaltes.^[99] Trotz dieser Multifunktionalität als Depigmentierungsreagenz eignet sich Kojisäure nicht für eine tägliche Anwendung als „Skin-Whitner“, da als Nebenwirkungen Hautreizungen und Kontaktekzeme auftreten können.^[100]

Ähnliche strukturelle Eigenschaften wie Kojisäure (**12**) oder Tropolon (**13**) besitzen auch Hydrochinon (**16**) und Resorcinol (**17**) bzw. deren jeweilige Derivate, die nicht benachbarte Hydroxylgruppen am aromatischen Ring tragen. Beispiele für Derivate der Resorcinol (**17**), die als Inhibitoren der Tyrosinase fungieren, sind Butyl- (**18**) bzw. Hexylresorcinol (**19**) (Abb. 14).^[89]

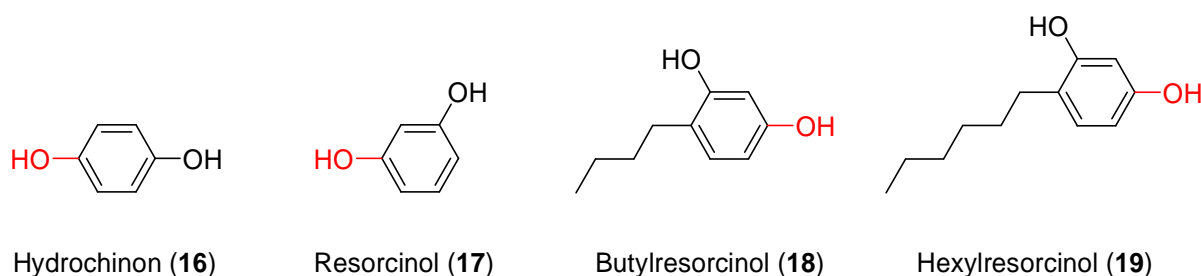


Abb. 14 **Struktur von Hydrochinon (**16**) und Resorcinol (**17**) sowie zweier Derivate **18** und **19**, die als Tyrosinase-Inhibitoren wirken.**

Die für die Bindung an das katalytische Zentrum der Tyrosinase verantwortliche funktionelle Gruppe ist rot markiert.

Hydrochinon (**16**) war lange eine, in fast allen kosmetischen Produkten zur Hautaufhellung vertretene Substanz, da sie als einer der potentesten Inhibitoren der Melanogenese (*in vitro* und *in vivo*) galt. Hydrochinon verringerte die Aktivität der Tyrosinase um fast 90%^[101] und reduziert sowohl die DNA- als auch die RNA-Synthese des Enzyms.^[102, 103]

Der Nachteil von Hydrochinon liegt in seinem hohen zytotoxischen Potential, das sich zwar hauptsächlich auf die Melanozyten beschränkt, in hohen Dosen jedoch auch Zellen absterben lässt, die nicht an der Melanogenese beteiligt sind.^[104] Darüberhinaus kommt es bei häufiger, hochdosierter Anwendung zu Hautirritationen, Kontakt-Dermatitis und schwer zu behandelnder exogener Ochronose.^[105, 106] Obwohl diese Hautprobleme bei „normaler“ Anwendung äußerst selten auftreten, würden in Ländern, in denen helle Haut als Schönheitsideal angestrebt wird, bei langfristiger, hochdosierter Behandlung diese ernstesten Nebenwirkungen auftreten.^[105]

Da Hydrochinon aufgrund seiner Nebenwirkungen an Marktwert verloren hat, ist Rucinol (**18**) das derzeit effektivste Depigmentierungsreagenz im Handel. Es wird seit 2005 von der Firma Merck unter dem Namen IKLEN vertrieben.

Obwohl Kojisäure (**12**), Tropolon (**13**) und (*L*)-Mimosin (**15**) aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht universell als Kosmetika zur Hautaufhellung eingesetzt werden können, dienen sie in der Literatur häufig als Positivkontrolle zum Vergleich der Inhibitorstärke von neuen Substanzen.

Zur größten Gruppe der aus Pflanzen extrahierten Stoffe zur Hautaufhellung gehören die Polyphenole, die, wie die in Abb. 14 dargestellten Inhibitoren, zwei Sauerstoffatome nebeneinander tragen und als Substratanaloga an das Enzym binden. Durch Bildung tautomerer Strukturen können sie mit beiden Substraten der Tyrosinase kompetitiv um die Bindung an das aktive Zentrum konkurrieren.

Zu diesen Polyphenolen gehören neben Chalconen und Catechinen unter anderem die Flavonoide, welche sich wiederum in fünf Untergruppen einteilen lassen: 1. Flavone 2. Flavonole 3. Flavanone 4. Flavanole 5. Isoflavonoide. Außer diesen Verbindungen gehören auch andere polyphenolische Substanzen zu den potentiellen Inhibitoren der humanen Tyrosinase. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Derivate von Stilben und Coumarin.^[79]

Weitere aus Pflanzen isolierte Tyrosinase-Inhibitoren beinhalten Benzoesäure und verschiedene ihrer Derivate oder Benzaldehyd-Derivate, Anissäure, Anisaldehyd sowie Zimtsäure und ihre entsprechenden Derivate. Es ist bekannt, dass die Aldehyd-Gruppe in der Lage ist mit biologisch wichtigen Gruppen wie Sulfhydrylen, Aminen oder Hydroxyl-Gruppen zu interagieren, indem sie z. B. mit ihnen eine Schiffsbasis bildet.^[107, 108]

Die ebenfalls in diesem Zusammenhang zu nennenden Ester der Benzoesäure chelatieren die Kupferatome des aktiven Zentrums. Diese Benzoate werden auch als typische HA-Typ-Säure-Inhibitoren bezeichnet, da die Interaktion zwischen dem aktiven Zentrum bzw. dessen Kupferatomen nur mit der nicht ionischen Form des Inhibitors stattfinden kann. Keiner der bis dato gewonnenen pflanzlichen Tyrosinase-Inhibitoren weist jedoch stärkere Inhibitor-Aktivität auf als die des Standards Kojisäure.

Neben den Pflanzenextrakten gibt es eine Reihe kleinerer Moleküle, die synthetisch zugänglich sind und ebenfalls als depigmentierende Reagenzien dienen sollen bzw. könnten.

Zu den schwefelhaltigen Komponenten zählt der gut bekannte Inhibitor *N*-Phenylthioharnstoff (**20**) (Abb. 15),^[109, 110] der die Diphenolase-Aktivität bei Kupfer-Bindeproteinen vom Typ III hemmt.

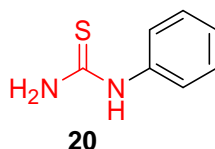


Abb. 15 *N*-Phenylthioharnstoff (PTU) (**20**).

Die mit dem aktiven Zentrum der humanen Tyrosinase wechselwirkende Gruppe ist rot markiert.

Eine Analyse des Dikupferzentrums der Tyrosinase mit gebundenem *N*-Phenylthioharnstoff (**20**) zeigte, dass das Schwefelatom den in der oxy-Tyrosinase als Peroxid gebundenen Sauerstoff aus dem aktiven Zentrum verdrängt. Darüberhinaus binden die amidischen Stickstoffatome schwach, in einer Distanz von ca. 2.6 Å an Cu-B.^[111] Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass PTU **20** auch für einen vermehrten proteasomen-unabhängigen Abbau der Tyrosinase sorgt.^[112] Die Arbeitsgruppen um Criton und Le Mellay-Hamon synthetisierten eine Reihe von Derivaten des Phenylthioharnstoffes und untersuchten diese auf ihre Hemmung bezüglich der Diphenolase-Aktivität bei der Pilztyrosinase. Sie fanden heraus, dass durch Austausch der Aminofunktion gegen eine Hydroxylamin-Gruppe eine Verbindung **21** (Abb. 16) entsteht, die einen deutlich effektiveren Inhibitor als Phenylthioharnstoff (**20**) darstellt.^[113]

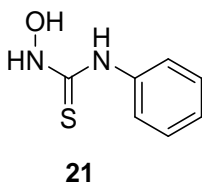


Abb. 16 Struktur des in der Arbeitsgruppe um Criton und Le Mellay-Hamon entwickelten Tyrosinase-Inhibitors **21**.

Für eine andere Studie synthetisierten die gleichen Arbeitsgruppen durch Umsetzung von Zimtsäure mit Phenylalkylaminen *N*-(Phenylalkyl)zimtsäureamide (Abb. 17), von

denen zwei Substanzen, **22** und **23**, eine höhere Inhibitoraktivität als Kojisäure (**12**) oder Hydrochinon (**16**) zeigten.^[114]

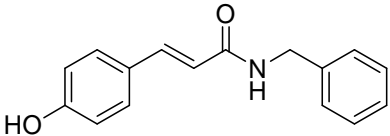
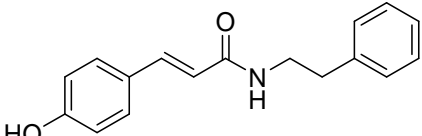
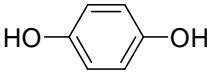
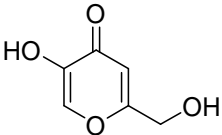
	Tyrosinase Inhibition IC ₅₀ [mM]
 <p>22</p>	0.03
 <p>23</p>	0.028
 <p>Hydrochinon (16)</p>	0.037
 <p>Kojisäure (12)</p>	0.075

Abb. 17 Ausgewählte Beispiele zweier *N*-(Phenylalkyl)zimtsäureamide **22** und **23**.

Für die aufgeführten Derivate **22** und **23** der Zimtsäure wurden im Pilztyrosinase-Assay niedrigere IC₅₀-Werte gemessen als für die Standards (**12**) und (**16**).

In ähnlicher Weise stellten Kang *et al.* eine Komponentenserie her, die die Strukturen zweier möglicher Tyrosinase-Inhibitoren, der Kojisäure (**12**) und der Kaffeesäure, vereinigt. Die neu gewonnen Inhibitoren zeigten Antidiphenolase-Aktivität, die mit derjenigen der Kojisäure (**12**) zwar vergleichbar war, jedoch zeigten sie auch höhere Depigmentierungs-Aktivität in den Melanosomen.^[115]

Darüberhinaus synthetisierte die Gruppe um Shino *et al.* *N*-substituierte *N*-Nitrosohydroxylamine als Strukturanaloga von Cupferon (**28**) (Abb. 18), deren Inhibitoraktivität jedoch nur an der Pilztyrosinase gemessen wurde.^[116]

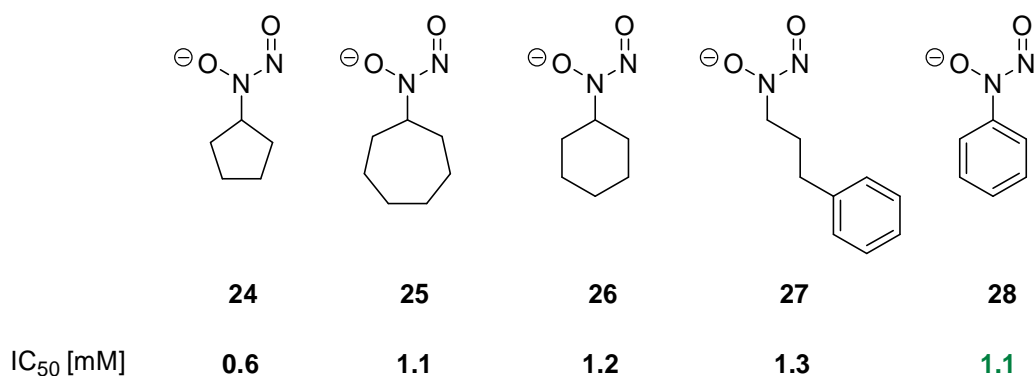


Abb. 18 Ausgewählte Beispiele 24-27 der durch Shino *et al.* synthetisierten Derivate von Cupferon (28).^[116]

Die IC₅₀-Werte wurden in einem Pilztyrosinase-Assay bestimmt und mit Cupferon (28) als Standard verglichen.

Cupferon (28) zählt aufgrund seiner beiden benachbarten NO-Gruppen zu den Metall-Chelatisierungsreagenzien und hemmt kompetitiv sowohl die Mono- als auch die Diphenolase-Aktivität der humanen Tyrosinase. Seine Derivate Neocupferon (29), Dopastin (30) und die *N*-substituierten Nitrosohydroxylamine 24-27 (s. Abb. 18) inhibieren das Enzym ebenfalls durch Interaktion mit den Kupferionen des aktiven Zentrums (Abb. 19).^[117]

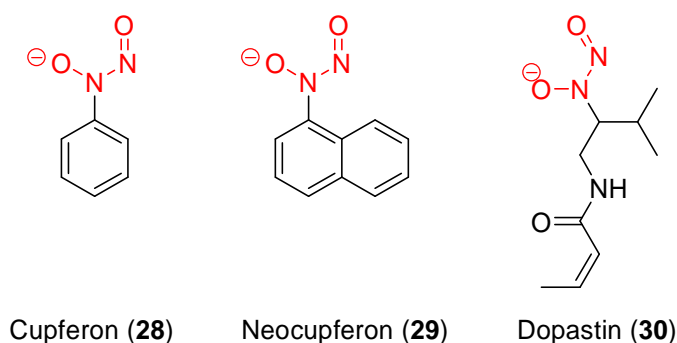


Abb. 19 Struktur der Cupferonderivate Neocupferon (29) und von Dopastin (30).^[116]

Cupferon (28) zählt zu den bekanntesten Inhibitoren der humanen Tyrosinase. Für seine Derivate (29) und (30) zeigte die Gruppe um Shino, dass sie die Aktivität der Pilztyrosinase entscheidend hemmen können. Daten zu Testungen an der humanen Tyrosinase liegen noch nicht vor. Die für die Bindung an die Kupferionen im aktiven Zentrum verantwortliche funktionelle Gruppe ist rot markiert.

Weiterführende Untersuchungen von Shino *et al.* ergaben in diesem Zusammenhang, dass beide funktionelle Gruppen (die Nitroso- und die Hydroxylaminofunktion)

Die Aktivität der irreversiblen Inhibitoren kann nicht wie bei den reversiblen mit einem IC_{50} -Wert wiedergegeben werden, da die Inhibierung für diesen Fall zeitabhängig ist. Der Grund hierfür ist, dass die Menge der aktiven Tyrosinase bei einer bestimmten Inhibitor-Konzentration unterschiedlich ist, abhängig davon wie lange das Enzym mit dem Inhibitor vorinkubiert wurde.^[79]

Beispiele für irreversible Inhibitoren **31-34**, die jedoch bis dato ausschließlich am Modellsystem der Pilztyrosinase getestet worden sind, sind im Folgenden aufgeführt (Abb. 21).

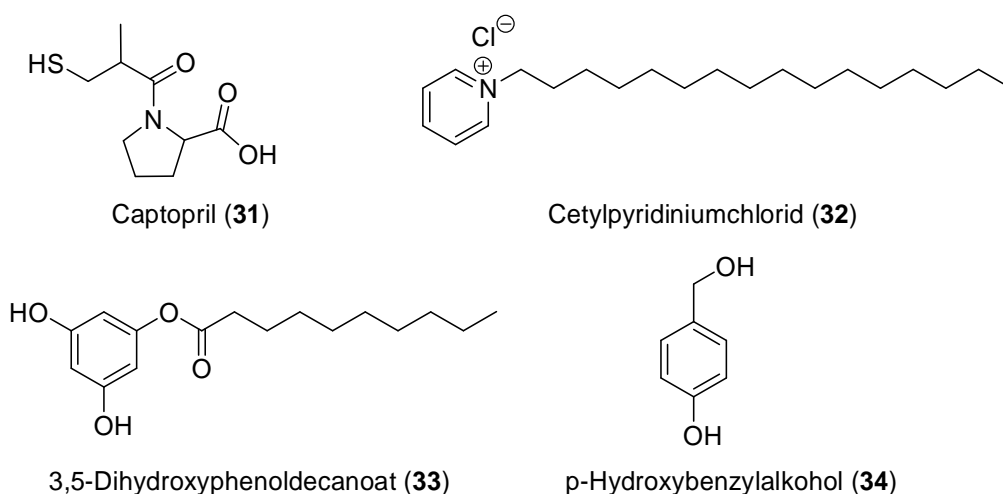


Abb. 21 Ausgewählte Beispiele für irreversible Inhibitoren **31-34**.

Bei Captopril (**31**) handelt es sich um einen blutdrucksenkenden Arzneistoff, der auf nicht-kompetitive und kompetitive Weise mit der Tyrosinase reagiert, indem er Disulfid-Brücken zwischen sich und den cysteinreichen Domänen des aktiven Zentrum ausbildet.^[120] Neben der Inhibierung der Melanogenese durch Ausschaltung der Mono- und Diphenolase-Aktivität, kann **31** aber auch mit DOPACHinon (**3**) zu einem farblosen Komplex reagieren („DOPACHinon-Fänger“). Die von Chen *et al.* entdeckten Inhibitoren Cetylpyridiniumchlorid (**32**)^[121] und 3,5-Dihydroxyphenoldecanoat (**33**)^[122] sind wie **31** noch nicht auf ihre Wirksamkeit gegenüber der humanen Tyrosinase getestet worden, jedoch als potentielle Depigmentierungsreagenzien bereits im Gespräch.

Von Cetylpyridiniumchlorid (**32**) weiß man, dass es konformationelle Veränderungen am Enzym induziert, wodurch die Tyrosinase langsam inaktiviert wird. Verbindung **33** soll als Mischtyp-Inhibitor auf eine ähnliche Weise wirken wie das Pyridiniumsalz **32**. Der *p*-Hydroxybenzylalkohol **34** inhibiert ebenfalls die Aktivität der Tyrosinase,

bewirkt jedoch keine Veränderung der Transkriptionsrate des Enzyms. Ein Spezialfall der irreversiblen Inhibitoren stellen die „Suizid-Substrate“ dar.

In einem von Land *et al.* entwickelten Modell wird die Inaktivierung der Tyrosinase während ihrer Diphenolase-Aktivität dadurch begründet, dass das Enzym nicht nur die Umsetzung von Diphenol zu Chinon katalysiert, sondern sie auch nach einem anderen Mechanismus (sog. Cresolase-Aktivität) umsetzen kann, der die Tyrosinase irreversibel in eine inaktive Form überführt (Abb. 22).^[123]

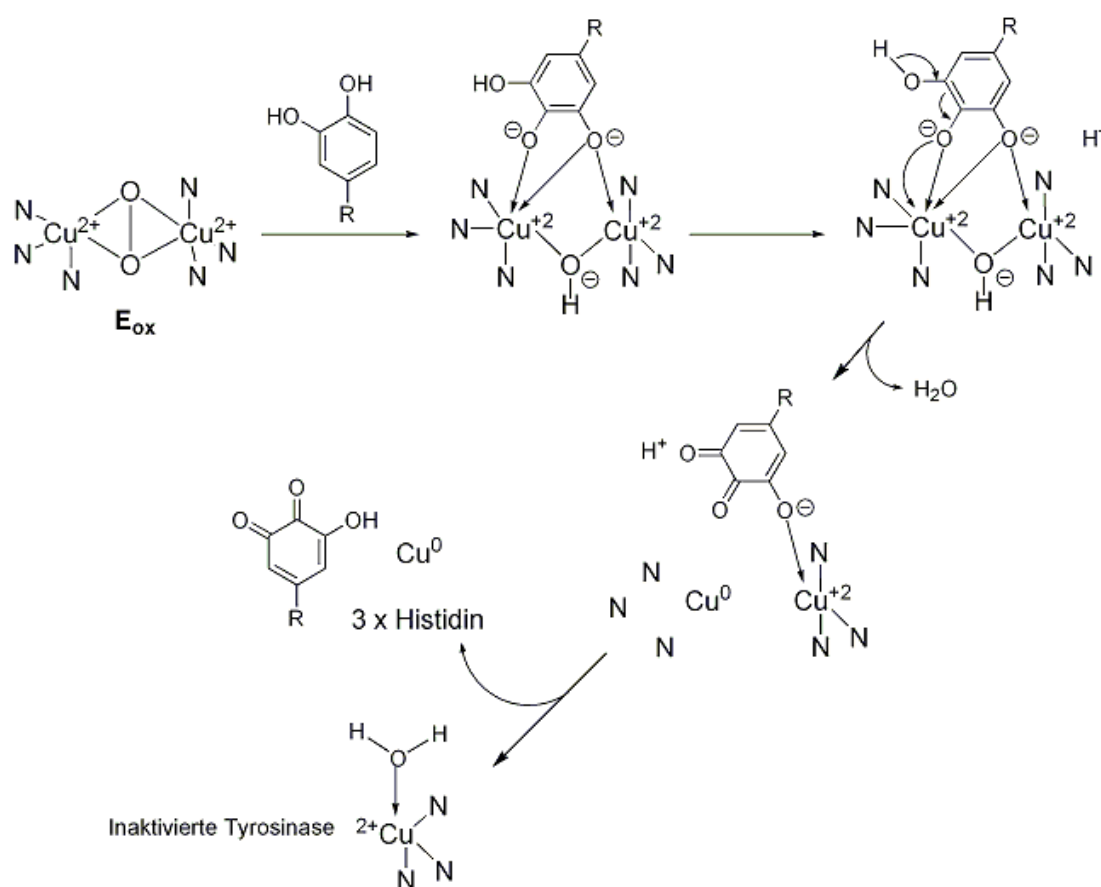


Abb. 22 Reaktionsmechanismus bei der Suizid-Inaktivierung der Tyrosinase.

Durch Deprotonierung und Reduktion wird ein Kupferion aus seiner zweifach positiv geladenen Form in die Oxidationsstufe 0 überführt. Außerdem werden ein *o*-Hydroxychinon und eine inaktivierte Form der Tyrosinase freigesetzt.^[124]

Bei der Addition des in der oxy-Form gebundenen Sauerstoffes an Diphenole bei Cresolase-Aktivität der Tyrosinase, bildet sich ein Intermediat. Dieses führt nach Deprotonierung und reduktiver Eliminierung zu einem inaktiven Enzym, dessen Kupferatome nicht mehr von den Histidin-Liganden koordiniert werden und teilweise in der Oxidationsstufe 0 vorliegen. Das Modell stützt dabei die experimentellen Beobachtungen.

bachtungen, dass während der anomalen Oxidation von Diphenolen die Hälfte des Kupfers aus dem aktiven Zentrum verschwindet.^[124]

Obwohl die Kinetik und der Reaktionsmechanismus der Suizid-Inaktivierung sehr gut untersucht wurden, gibt es nur sehr wenige bekannte Substrate, die auf diese Art und Weise mit der Tyrosinase reagieren können.

Die Verbindung **35**, die sehr wahrscheinlich als „Skin-Whitener“ eingesetzt wird, gehört zur Gruppe der *iso*-Flavone (Abb. 23) und wurde noch nicht an der humanen Tyrosinase getestet.

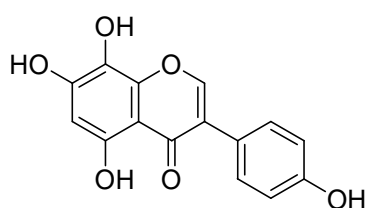


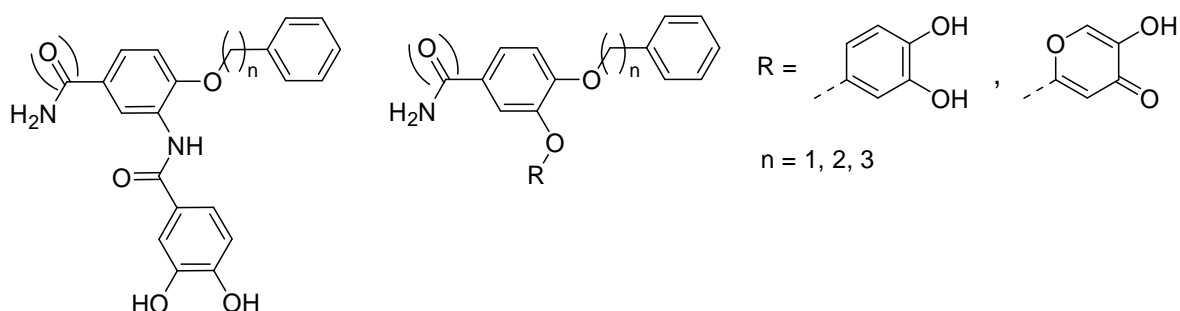
Abb. 23 Struktur von 5,7,8,4'-Tetrahydroxyisoflavon (**35**).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei den irreversiblen Inhibitoren nur sehr wenige potentielle Kandidaten als depigmentierende Substanzen in Frage kommen. Ihre Wirksamkeit an der humanen Tyrosinase muss in diesem Zusammenhang noch ausreichend untersucht werden.

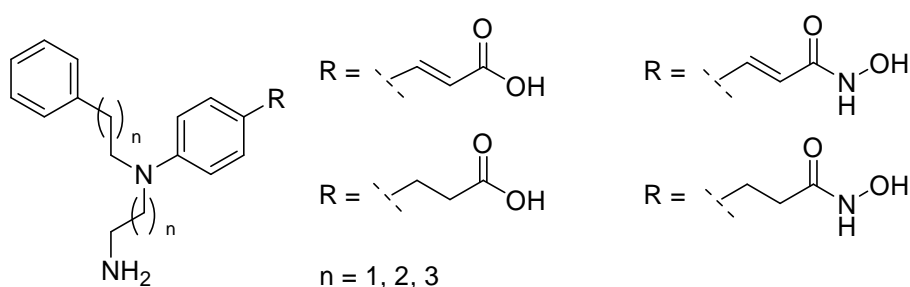
2. Aufgabenstellung

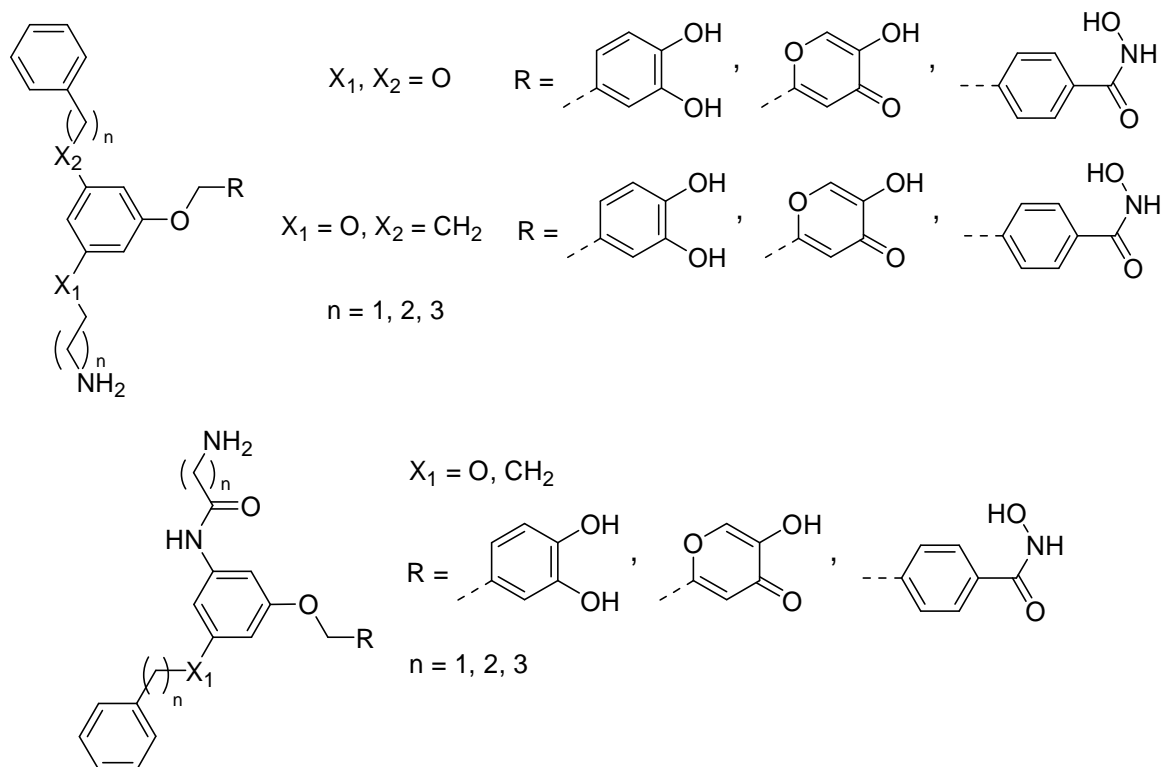
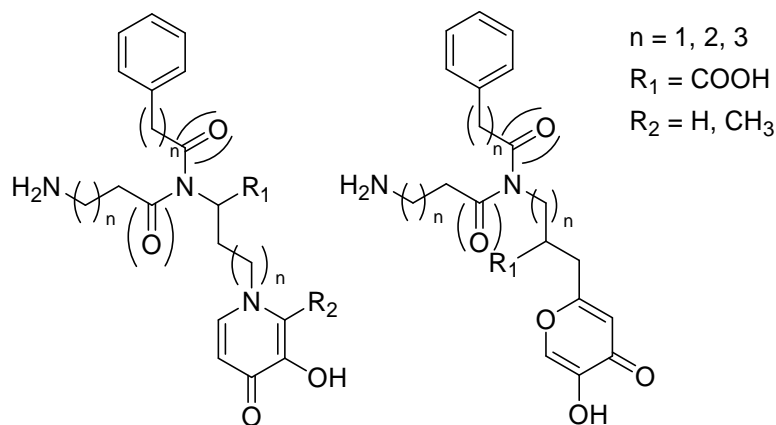
Im Rahmen dieser Arbeit sollten strukturbasiert Enzyminhibitoren der humanen Tyrosinase entwickelt werden. Die zu synthetisierenden Verbindungen orientierten sich strukturell an bereits identifizierten Tyrosinase-Inhibitoren und wurden auf der Basis eines im Arbeitskreis von Prof. Klebe erarbeiteten Pharmakophormodells entworfen. Aus dem breit angelegten Syntheseprogramm sollten anhand der erhaltenen Testergebnisse ein oder zwei Moleküle als Leitstruktur ausgewählt werden, um sie in mehreren Stufen bezüglich ihrer Wirksamkeit und Substanzeigenschaften zu optimieren und einen zur Anwendung geeigneten Wirkstoffkandidaten zu erhalten. Die Wirkung der neuen Inhibitorgeneration sollte dabei nicht nur auf der Interaktion von chelatisierenden Kopfgruppen mit den Kupferionen im aktiven Zentrum des Enzyms beruhen, sondern auch auf Wechselwirkungen funktioneller Gruppen mit den Seitenketten von Aminosäure der Substratbindetasche. Die in die folgenden vier Substanzklassen eingeteilten Verbindungen, wurden ausgewählt, da sie synthetisch einfach zugänglich erschienen. Außerdem ließen die exemplarisch durchgeführten Docking-Studien Aktivität gegen das humane Enzym erwarten.

1.) 1,3,4-Trisubstituierte Aromaten



2.) Derivate der (*E*)-4-Aminozimtsäure



3.) 1,3,5-Trisubstituierte Aromaten4.) Derivate ausgehend von (L)-Mimosin und Kojisäure

Eine variable und ergebnisorientierte Abarbeitung der obigen Vorschläge sollte im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stehen. Dieses Konzept sollte verfolgt werden, um dem vordringlichsten Ziel, der Gewinnung eines vielversprechenden Wirkstoffkandidaten in möglichst kurzem Zeitraum, näher zu kommen. Aus diesem Grund sollten sich der zeitliche Rahmen für die Lösung von synthetischen Problemstellungen in engen Grenzen halten.

Beim Auftreten dieser Problematik sollte stattdessen auf alternative Strukturen ausgewichen werden, die aufgrund der Vielzahl an Variationsmöglichkeiten für die vorgestellten vier Verbindungsklassen in ausreichenden Mengen vorhanden sein sollte.

3. Ergebnisse und Diskussion

Da zu Beginn der Forschungsarbeiten keine Kristallstruktur des humanen Tyrosinase zur Verfügung stand, die eine rationale Wirkstoffentwicklung erleichtert hätte, musste zunächst in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen um Prof. Dr. Gerhard Klebe und Prof. Dr. Klaus-Heinrich Röhm ein Pharmakophormodell entwickelt werden. Dieses Pharmakophormodell wurde von Lisa Englert (AG Prof. Dr. Gerhard Klebe, FB Pharmazie, Philipps-Universität Marburg) aus dem von ihr entwickelten Homologiemodell der humanen Tyrosinase abgeleitet und beschreibt die physikochemischen Eigenschaften der bereits bekannten Inhibitoren für das humane Enzym und seiner natürlichen Substrate. Anhand dieser Modelle wurden Vorschläge für die Struktur neuartiger Verbindungen ausgearbeitet, die sich strukturell an einem Dipeptid, dem Z-D-Dab-L-Tyr-OH (**36**), orientierten, welches in der Dissertation von Michael Wendt^[125] als Inhibitor der humanen Tyrosinase beschrieben wurde (Abb. 24).

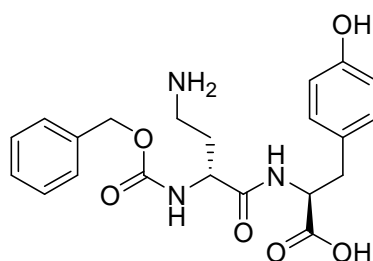


Abb. 24 **Das Dipeptid Z-D-Dab-L-Tyr-OH (36).**

Das Dipeptid **36** wurde zunächst mittels „Docking“ in die Bindetasche des humanen Enzyms eingefügt, deren 3D-Struktur anhand des bereits erwähnten Homologiemodells von Lisa Englert erstellt wurde (Abb. 25).

Die vorhandene Kristallstruktur eines sequenzverwandten Proteins (*Template*) dient beim Homologie-Modelling stets als Vorlage, um bei diesem *in silico* Verfahren eine modellhafte Raumstruktur des Proteins ausgehend von seiner Aminosäuresequenz zu erzeugen. Je höher die Sequenzidentität zwischen *Template* und dem Zielenzym ist, desto genauer sind die Aus- und Vorhersagen, die sich mit Hilfe eines Homologiemodells treffen lassen. Die erste räumliche Darstellung der Substratbindetasche der humanen Tyrosinase basierte dabei nur auf den Daten der kristallographisch aufgeklärte Struktur der Catecholoxidase aus der Süßkartoffel, *Ipomea batatas*.^[126]

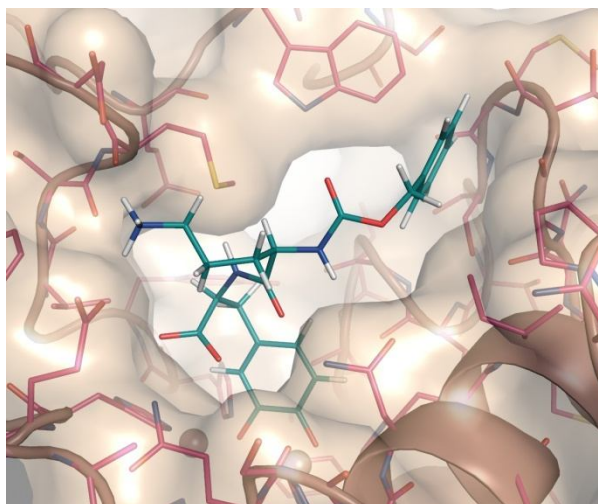


Abb. 25 Räumliche Darstellung des Dipeptides 36 in der Substratbindetasche der humanen Tyrosinase.

Die durch Homologie-Modelling entworfene dreidimensionale Struktur des aktiven Zentrums basiert auf der Kristallstruktur der Catecholoxidase aus der Süßkartoffel, *Ipomea batatas*.

Das vorhandene Modell wurde im Verlauf der Doktorarbeit von Lisa Englert verfeinert, indem zusätzliche Daten aus der Röntgenstrukturanalyse der kristallisierten Tyrosinase aus *Streptomyces castanoeglobisporus* mit einfließen. Die Sequenzähnlichkeit zwischen den beiden Vertretern der Typ-III-Kupferbindeproteine und der humanen Tyrosinase ist mit 31.7% (*Ipomea batatas*) und 32.5% (*Streptomyces castanoeglobisporus*) relativ gering, so dass sich für das Homologiemodell eine gewisse Ungenauigkeit ergibt. Ist die Identität der Sequenzen kleiner als 50% kann der mittlere Fehler der Koordinaten eines Restes mehrere Angström ausmachen. Die Aminosäuresequenz für den Bereich der beiden Kupferbindemotive ist jedoch deutlich konservierter als die restlichen Sequenzbereiche, so dass sich das aktive Zentrum mit einer größeren Genauigkeit modellieren lässt als die Proteinoberfläche. Die zu synthetisierenden Verbindungen sollten in diesem Zusammenhang auch genutzt werden, um die Gültigkeit des Homologiemodells zu validieren, indem sie seine Vorhersagen für Struktur-Wirkung-Beziehungen bestätigen oder widerlegen.

Nachdem der Ligand Z-D-Dab-L-Tyr-OH (**36**) in die Bindetasche des Enzyms eingepasst worden war, ließen sich dort unterschiedliche Seitenketten von Aminosäuren identifizieren, die mit dem Liganden interagieren könnten. Eine vereinfachte schematische Darstellung der postulierten Wechselwirkungen zwischen dem peptidischen

Inhibitor **36** und den Aminosäureseitenketten im aktiven Zentrum der humanen Tyrosinase zeigt Abb. 26.

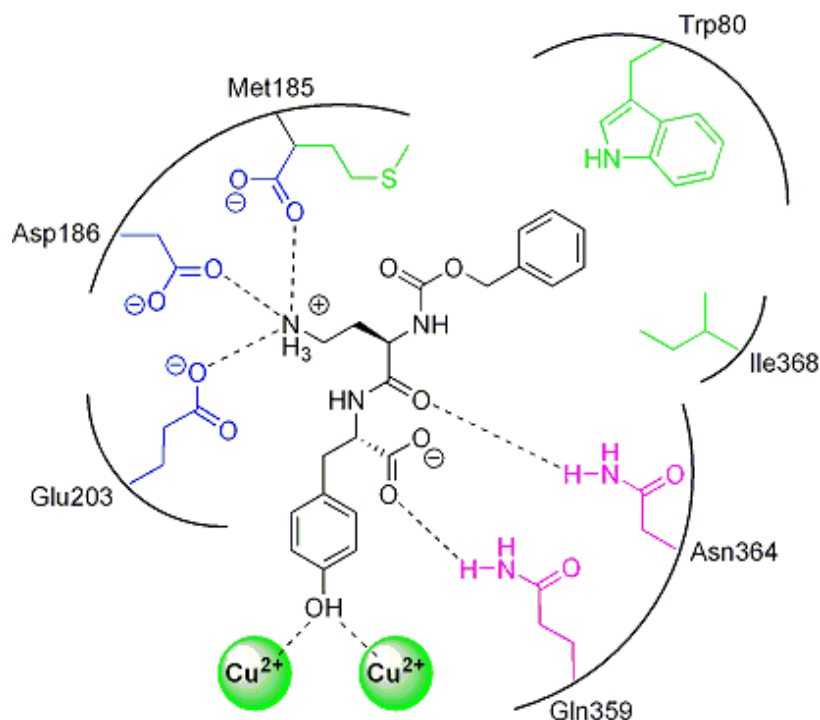


Abb. 26 Mögliche Wechselwirkungen zwischen der humanen Tyrosinase und dem Dipeptid Z-D-Dab-L-Tyr-OH (**36**), die basierend auf dem Homologiemodell postuliert wurden.

Rosa: Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren, **Grün:** Aminosäuren mit lipophilen Seitenketten, die unpolare Interaktionen bzw. van-der-Waals-Wechselwirkungen eingehen, **Blau:** Wasserstoffbrückenbindungsdonatoren.

Die schematische Darstellung zeigt die Wechselwirkungen der verschiedenen Aminosäureseitenketten in der Substratbindetasche mit dem Dipeptid **36**. Die Hydroxylfunktion des Tyrosins ist zwischen den Kupferionen des aktiven Zentrums in der gleichen Entfernung platziert wie das Hydroxidion, das als Cofaktor in der *met*-Form der Tyrosinase gebunden ist. Die unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Carboxylatgruppe von **36** bildet Wasserstoffbrücken mit den amidischen Wasserstoffatomen von Asn364 und Gln359. Der hydrophobe Aromat der Benzyl-oxycarbonyl-Partialstruktur ragt in eine lipophile Region am Ende der Bindetasche und ist in der Lage außer mit Trp80, Met185 und Ile368 noch mit Phe69 und/oder Phe71 zu wechselwirken.

In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Schlitzer wurde bereits im Rahmen eines Wahlpflichtpraktikums mit der Entwicklung von Tyrosinase-Inhibitoren mit peptidischen Strukturelementen begonnen.

Ausgehend von Verbindung **36** wurde im ersten Schritt mit der Synthese der beiden strukturverwandten, peptidomimetischen Verbindungen **37** und **38** begonnen, bei denen das Tyrosin-Strukturelement von **36** durch eine andere kupferbindende Gruppe ersetzt wurde. Als Ersatzstrukturen dienten (*L*)-Mimosin (**15**) bzw. eine Aminosäure mit der metallkoordinierenden Partialstruktur der Kojisäure (**12**) (Abb. 27). Das Ziel war die bereits postulierten Interaktionen zwischen Ligand und den Seitenketten der Aminosäuren in der Substratbindetasche beizubehalten und gleichzeitig die Qualität des Metallankers zu verbessern.

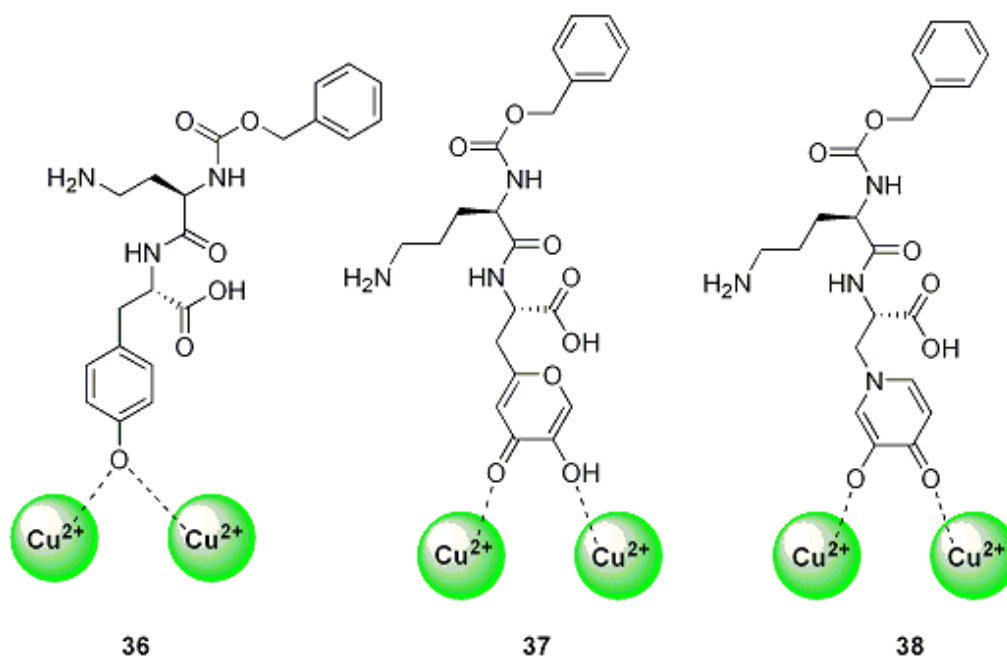


Abb. 27 Wechselwirkung zwischen den Kupferionen des aktiven Zentrum und verschiedenen Metallankern.

Es wird die Interaktion zwischen der Hydroxylgruppe von Tyrosin [links] im Dipeptid **36** und Verbindungen mit α -Hydroxy-Ketofunktion, wie sie beim Kojisäurederivat **37** oder dem Mimosin-Derivat **38** gefunden wird, in vereinfachter Form skizziert.

Wie in Abb. 27 zu erkennen, unterscheiden sich die beiden potentiellen Enzym-Inhibitoren **37** und **38** von der Leitstruktur **36** in der Struktur der kupferbindenden Gruppe. Außerdem ist die Länge der Seitenketten mit terminaler Aminofunktion unterschiedlich. Die Änderung der Kettenlänge sollte die Wechselwirkung zwischen den polaren Seitenketten von Glutamat (Glu203), Aspartat (Asp186) und Methionin (Met185) und der unter physiologischen Bedingungen eigentlich positiv geladenen

Aminogruppe verbessern, die nach dem Einschub eines zusätzlichen Kohlenstoffes weiter in diese Region der Bindetasche hineinragen sollte. Obwohl die Synthese der beiden peptidomimetischen Verbindungen **37** und **38** aufgrund experimenteller Schwierigkeiten, wie beispielsweise die Schwerlöslichkeit der Edukte für **37**, nicht zu Ende geführt wurde, dienten ihre Grundstrukturen ebenso wie die von **36** als Vorlage für die Entwicklung der nachfolgenden Inhibitorgeneration.

Zur Entwicklung des Pharmakophormodells wurde das Molekül **36** in verschiedene Teilstrukturen zerlegt, denen bestimmte molekulare Eigenschaften zugeordnet wurden (Abb. 28). Anschließend wurden diese Eigenschaften in eine chemische Struktur „zurückübersetzt“.

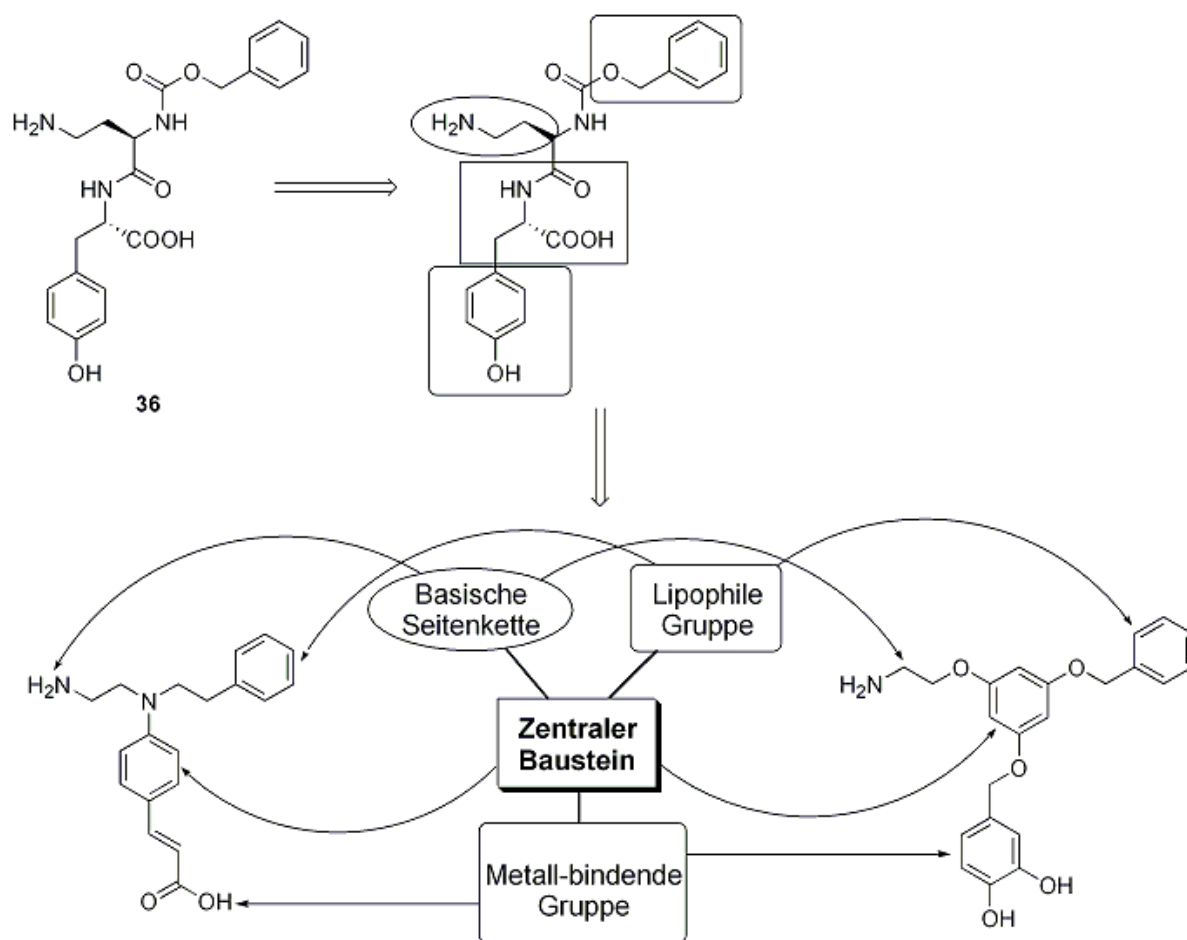


Abb. 28 Zerlegung von Z-D-Dab-L-Tyr-OH (**36**) in Teilstrukturen mit besonderen molekularen Eigenschaften, denen im nächsten Schritt bestimmte funktionelle Gruppe zugeordnet wurden.

In Abb. 28 ist die Zuordnung molekularer Eigenschaften zu funktionellen Gruppen exemplarisch anhand eines 1,3,5-trisubstituierten Aromaten [rechts dargestellt] und einem Derivat der (*E*)-4-Aminozimtsäure [links dargestellt] gezeigt.

Aber auch bei den übrigen, für die Synthese bestimmten Substanzklassen ist neben einem zentralen, meist aromatischen Baustein eine Seitenkette mit endständiger Aminofunktion und ein liprophiler Aromat enthalten, der über eine Kohlenstoffkette mit einer Länge von 2-4 Atomen mit dem Zentrum verknüpft ist. Als metallbindende Gruppen sollten entweder diphenolische Strukturen, α -Hydroxy-Ketofunktionen oder Hydroxamsäure-Reste verwendet werden, die im Rahmen einer Suche in der CSD-Datenbank im Arbeitskreis Klebe als Di-Kupferbindemotive gefunden wurden. Die drei erwähnten Metallanker wurde aus den Suchergebnissen ausgewählt, da sie synthetisch einfach zugänglich erschienen und außerdem in einigen literaturbekannten Inhibitoren für die humane Tyrosinase wie beispielsweise bei Resorcinol (**18**), Kojisäure (**12**) oder dem Derivat **21** des Thioharnstoffes zu finden sind.

3.1. 1,3,4-Trisubstituierte Aromaten

Die 1,3,4-trisubstituierten Aromaten waren die erste Substanzklasse, auf die sich die synthetischen Bemühungen konzentrierten. Aufgrund der vielzähligen, strukturellen Variationsmöglichkeiten, die die bereits in der Aufgabenstellung erwähnte Verbindungsreihe beinhaltet, wurde zunächst Molekül **39** als Ausgangsstruktur der Synthese ausgewählt (Abb. 29).

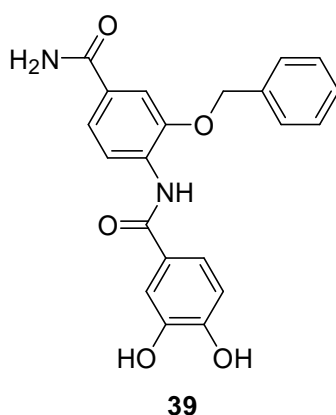


Abb. 29 Struktur des potentiellen Wirkstoffkandidaten **39** aus der Reihe der 1,3,4-trisubstituierten Aromaten.

Die Verbindung **39** lässt sich retrosynthetisch wie folgt zerlegen (Abb. 30).

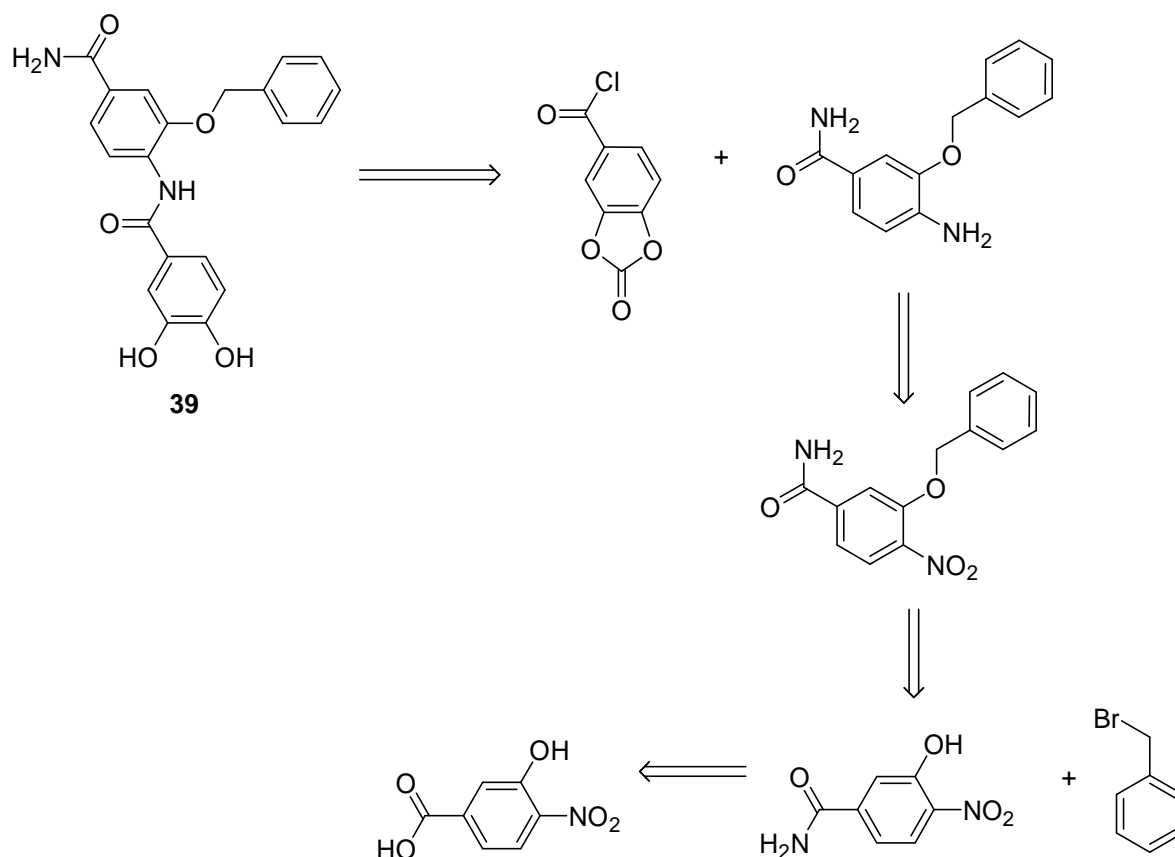


Abb. 30 Retrosynthetische Zerlegung von Verbindung **39** in ihre Edukte.

Durch geringfügige Variation der Synthesesequenz sollte auch die Carbonsäureamid-Teilstruktur in **39** vor Einführung der metallbindenden Gruppe, durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4) in eine terminale Aminofunktion umgewandelt werden.

Zur Synthese des 1,3,4-trisubstituierten Aromaten **39** wurde zunächst 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**40**) mit Thionylchlorid (SOCl_2) aktiviert und mit Ammoniak-Lsg. umgesetzt, um 3-Hydroxy-4-nitrobenzamid (**41**) zu erhalten (Abb. 31).

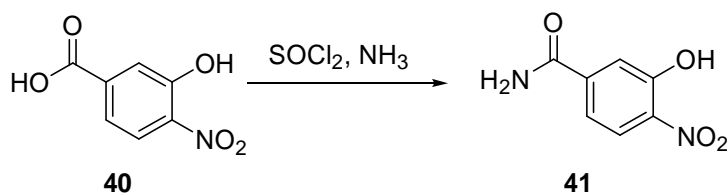


Abb. 31 Synthese von Amid **41** aus 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**40**).

Aufgrund zu nahe beieinanderliegender R_f -Werte war das Gemisch aus Edukt **40** und Produkt **41** mittels Flashchromatographie (FC) schwer zu reinigen und die Ausbeute mit 20% gering.

Um die Ausbeute zu optimieren, wurde auf eine andere Syntheseroute ausgewichen (Abb. 32). Bei diesem Weg wurde der Methyl- (**42**) bzw. Ethylester (**43**) der 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**40**) als Ausgangsverbindung gewählt und anschließend mit NH_3 -Lsg. und katalytischen Mengen Ammoniumchlorid (NH_4Cl) zwei Tage bei Raumtemperatur (RT) gerührt.

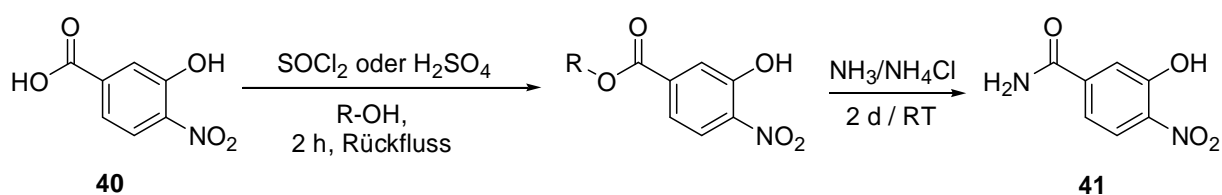


Abb. 32 **Synthese von 3-Hydroxy-4-nitrobenzamid (**41**) durch Umsetzung von **42** oder **43** mit wässriger 28%iger NH_3 -Lsg.**

Tab. 2 **Erzielte Ausbeuten für die Ester **40** und **41**.**

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1 ^a	Methyl	42	83%
2 ^b	Methyl	42	46%
3 ^a	Ethyl	43	86%

^aReaktionsbedingungen: 1.0 eq. 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**40**), 2.0 eq. SOCl_2 , 40 ml MeOH, 2 h, RT \rightarrow 2 h, 65 °C.

^bReaktionsbedingungen: 1.0 eq. 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**40**), 20 ml 98%ige H_2SO_4 , 2 h, 65 °C.

Da die Herstellung von Verbindung **42** mit Hilfe einer säurekatalysierter Veresterung geringere Ausbeuten lieferte als das Verfahren über das Säurechlorid, wurde die *in situ* Aktivierung mit SOCl_2 (s. Abb. 32) als Standardverfahren zur Herstellung der gewünschten Ester etabliert. Zur Gewinnung von Verbindung **41** wurden mehrere Methoden erprobt, um die Ausbeute zu optimieren. Unter anderem wurde statt der wässrigen auf eine 7N methanolische Ammoniak-Lösung zurückgegriffen und der

Ansatz für 15 h zum Sieden erhitzt. Das Ziel war unter anderem die Löslichkeit der Ester **42** und **43** zu verbessern, da sie sich nur sehr schlecht oder gar nicht im wässrigen, basischen Medium lösten. Da unter den veränderten Reaktionsbedingungen schlechtere Ausbeuten für das Amid **41** erzielt wurden, wurde für alle weiteren Synthesen die in Abb. 32 beschriebene Methode standardmäßig eingesetzt. Darüberhinaus wurde beobachtet, dass die Spaltung des Methylesters **42** mit Ammoniak die besten Ausbeuten für **41** lieferte. In diesem Zusammenhang wurde auch festgestellt, dass sich die Ausbeuten verschlechterten, je länger die aliphatische Kette bzw. sterisch anspruchsvoller die entsprechende Estergruppe war.

Tab. 3 Ausbeuten für die Herstellung von Amid **41** aus den Estern **42** und **43**.

Eintrag	R	Edukt	Ausbeute
1 ^a	Methyl	42	60%
2 ^b	Methyl	42	12%
3 ^a	Ethyl	43	21%

^aReaktionsbedingungen: Ammoniak-Lsg., NH₄Cl (0.14 eq.), 2d, RT.

^bReaktionsbedingungen: 7N methanolische Ammoniak-Lsg., 15 h, Rückfluß.

Die Entscheidung für diesen „Syntheseweg“ über die Ester **42** bzw. **43** begründet sich zum einen damit, dass für diesen Weg die Ausbeuten höher waren als für die „Direktsynthese“ aus der Carbonsäurefunktion. Zum anderen erfolgte die Spaltung der Ester nicht quantitativ, so dass eine Reinigung des Rohproduktes mittels FC notwendig war. Im Vergleich zu Benzoessäurederivat **40** und Amid **41** lassen sich die Ester **42** und **43** aufgrund ihrer höheren *R_F*-Werte leichter von der polaren Verbindung **41** trennen. Parallel zu dieser Synthese (Abb. 32) wurde versucht, zuerst bei Verbindung **40** die Hydroxylgruppe in 3-Position mit Benzylbromid umzusetzen (Abb. 33), um danach die Carbonsäuregruppe mit Methanol zu verestern und den so erhaltenen Methylester mit Ammoniak-Lsg. in das entsprechende Carbonsäureamid umzuwandeln.

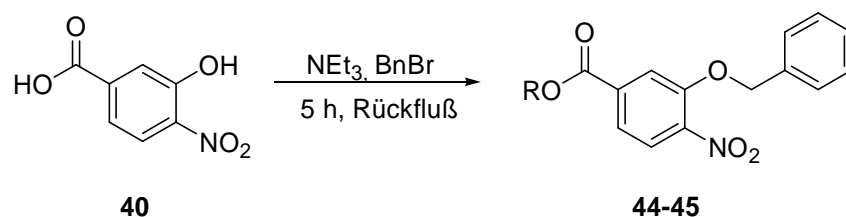


Abb. 33 Umsetzung von 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**40**) mit Benzylbromid.

Tab. 4 Erzielte Ausbeuten für die Verbindungen **44** und **45** bei der Umsetzung von Verbindung **40** mit Benzylbromid.

Eintrag	R	Edukt	Ausbeute
1	H	44	40%
2	Benzyl	45	13%

Neben dem gewünschten Produkt **44** wurden auch 13% 3-Benzyloxy-4-nitrobenzoesäurebenzylester (**45**) als Nebenprodukt erhalten. Da im Rohproduktgemisch der Benzylester **45** vom 3-Benzyloxy-4-nitrobenzoesäure (**44**) und Edukt **40** nur schwer mittels FC zu trennen war, wurde dieses Konzept nicht weiterverfolgt.

Stattdessen wurde die Reihenfolge der Syntheseschritte abgewandelt, so dass zuerst der Methylester **42** hergestellt wurde, bevor danach die freie 3-Hydroxylgruppe mit Benzylbromid zur Reaktion gebracht wurde. Im folgenden Schritt wurde das synthetisierte Benzoesäure-Derivate **46** durch Zugabe von 7N methanolischer Ammoniak-Lsg. zum 3-Benzyloxy-4-nitrobenzamid (**47**) umgewandelt (Abb. 34).

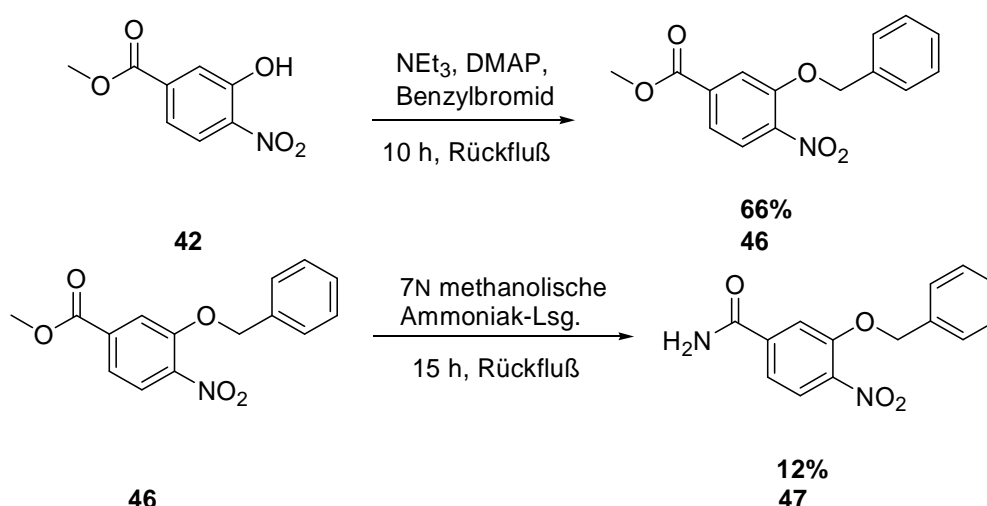


Abb. 34 Methode zur Synthese von 3-Benzyloxy-4-nitrobenzamid (**47**) durch Alkylierung des Methylesters **42** mit Benzylbromid und anschließender Umsetzung von Verbindung **46** mit Ammoniak.

Da das Amid **47** auch durch Alkylierung von 3-Hydroxy-4-nitrobenzamid **41** mit Benzylbromid erhalten werden kann, wurde dieser Syntheseweg (Abb. 35) ebenfalls erprobt, um so möglicherweise bessere Ausbeuten zu erhalten, als durch den in Abb. 34 dargestellten Weg.

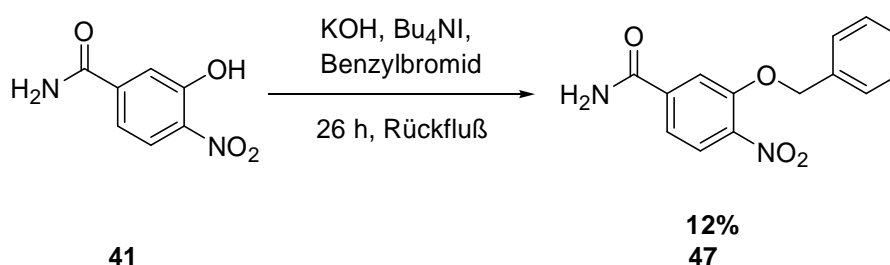


Abb. 35 Gewinnung von **47** auf alternativem Wege durch Umsetzung von 3-Hydroxy-3-nitrobenzamid (**41**) mit Benzylbromid unter Verwendung von Kaliumhydroxid (KOH) und Tetrabutylammoniumiodid (Bu_4NI).

Da beide Syntheserouten vergleichbare Ausbeuten für **47** lieferten, wurde das unter Abb. 34 gezeigte Konzept als Methode der Wahl etabliert.

Durch Umsetzung mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat wurde anschließend die Nitrofunktion in **47** reduziert und 4-Amino-3-benzyloxybenzamid (**48**) erhalten (Abb. 36).

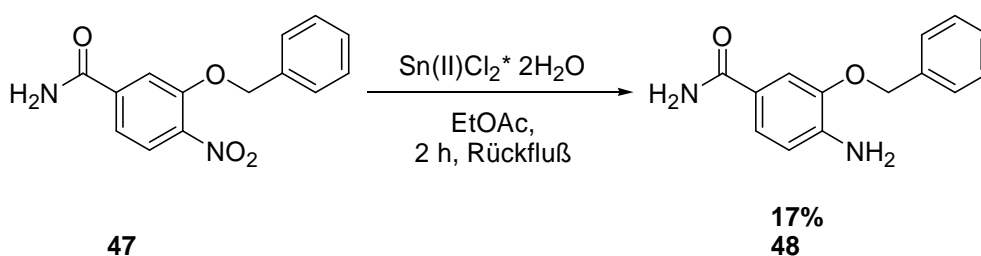


Abb. 36 Transformation der Nitrogruppe in **47** zur Aminofunktion durch Umsetzung mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat.

Der Grund für die nur 17%ige Ausbeute der Reduktion lag darin, dass das Amin **48** instabil ist und sich bereits während der Reaktion und bei der Reinigung zersetzte. Die Verbindung **48** wurde deshalb lichtgeschützt bei 4 °C gelagert.

Das Einfügen eines diphenolischen „Metallankers“ wurde in Form des carbonatgeschützten Dihydroxybenzoesäurechlorids **49** als vorletzter Schritt unternommen. Wegen der Empfindlichkeit von **49** gegen Hydrolyse, wurde die Reaktion unter Inertgasbedingungen durchgeführt (Abb. 37) und das Produkt **50** in guter Ausbeute erhalten.

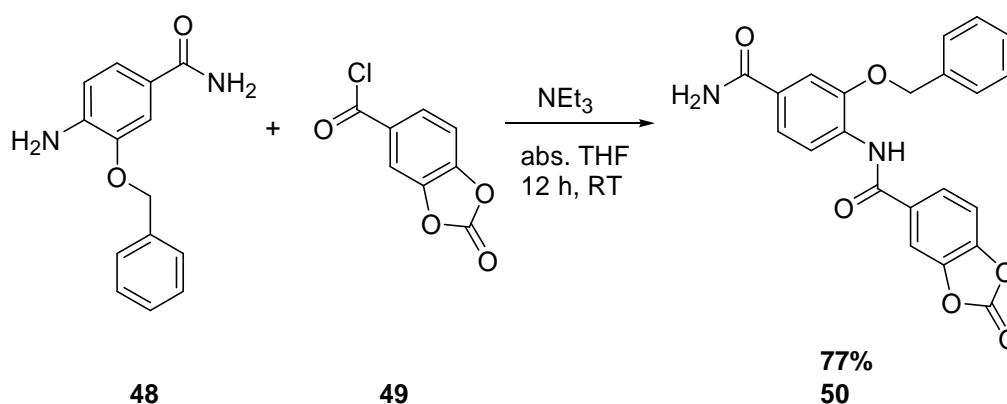


Abb. 37 Kupplung von 4-Amino-3-benzyloxybenzamid (**48**) mit 2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonylchlorid (**49**) unter Bildung von Verbindung **50**.

Im finalen Schritt wurde die Carbonatschutzgruppe in **50** durch Umsetzung mit Natriumhydroxid (NaOH) unter Argonatmosphäre in entgastem Wasser entfernt (Abb. 38). Die Abwesenheit von Sauerstoff während der Reaktion war essentiell, da die beiden phenolischen Gruppen des Produktes **51**, insbesondere im alkalischen Milieu, sehr oxidationsempfindlich sind. Das Produkt, *N*-(2-Benzyloxy)-4-

(carbamoylphenyl)-3,4-dihydroxybenzamid (**51**), wurde in moderaten Ausbeuten von 37% gewonnen.

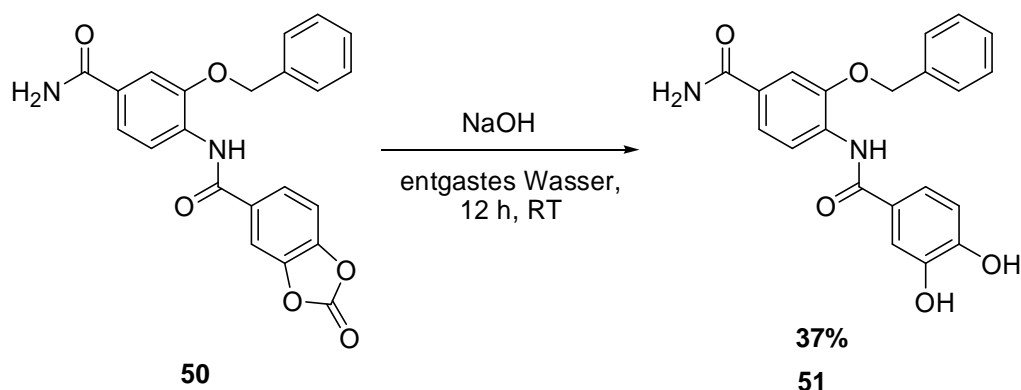


Abb. 38 Freisetzung der beiden phenolischen OH-Gruppen in Verbindung **50** durch Zugabe von NaOH in entgastem Wasser.

An der humanen Tyrosinase wurde sowohl die Zwischenstufe **50** als auch die Endstufe **51** getestet. Besonders für **51** ließ das zuvor durchgeführte Docking eine gute Hemmwirkung erwarten (Abb. 39).

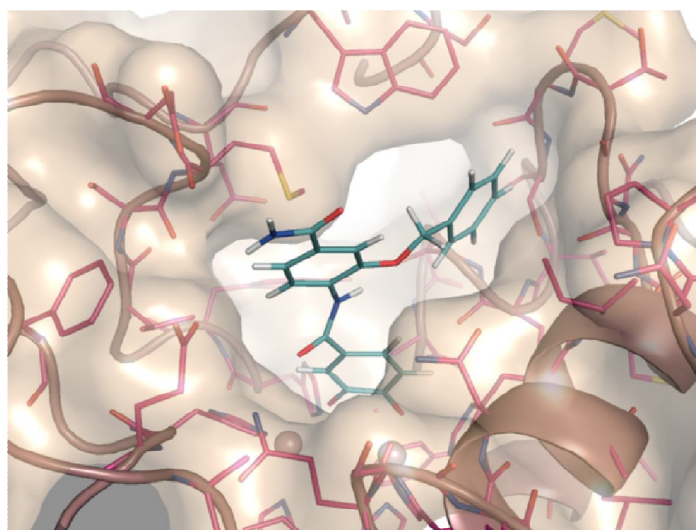


Abb. 39 Räumliche Orientierung der Zielverbindung, *N*-(2-Benzoyloxy)-4-(carbamoylphenyl)-3,4-dihydroxybenzamid (**51**), in der Substratbindetasche der humanen Tyrosinase.

Anhand der Ergebnisse zeigte sich, dass die beiden Verbindungen **50** und **51** keine inhibitorische Wirkung auf das Enzym haben. Die ermittelten K_i -Werte für die beiden Substanzen liegen deutlich über einer Konzentration von 1000 μM . Außerdem war bei dieser Konzentration eine ausreichende Löslichkeit von **50** und **51** im Assay nicht mehr gegeben. Während bei Verbindung **50** die Carbonatschutzgruppe, aufgrund

derer keine Wechselwirkung der phenolischen Gruppen mit dem Kupferzentrum des Enzyms stattfinden konnte, die fehlende inhibitorische Wirkung erklärte, wurde bei Substanz **51** das amidische Strukturelement für diesen Effekt verantwortlich gemacht. Es wurde angenommen, dass die Amidfunktion in 1-Position von **51** die als essentiell postulierten Wechselwirkungen mit der polaren Region (Glu203, Asp186 und Met185) der Substratbindetasche nicht ausbilden kann.

Die Umwandlung der Carbonsäureamid-Teilstruktur bei **51** in eine Aminofunktion wurde deshalb mit 3-Benzoyloxy-4-nitrobenzamid (**47**) als Edukt unter Zugabe des Hydrid donors LiAlH_4 versucht. Die Entscheidung, den Reduktionsschritt auf dieser Stufe der Synthese zu unternehmen, ist dadurch begründet, dass die spätere Reinigung erleichtert wird. Da die entstehende Aminofunktion basisch gewesen wäre und die ungeschützte, phenolische Funktion sauren Charakter gehabt hätte, wäre die Isolation von 4-Aminomethyl-2-benzyloxyphenylamin (**52**) schwierig gewesen.

Die parallel ablaufende Reduktion der Nitrogruppe in **47** wurde sowohl für die Reinigung des Rohproduktes als auch für die nachfolgenden Syntheseschritte als unproblematisch eingestuft, da die beiden Aminogrupen aufgrund ihrer unterschiedlichen Reaktivitäten selektiv voneinander mit beispielsweise Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc-Anhydrid oder Boc_2O) hätten unterschieden werden können. Dabei ist die benzyliche Aminogruppe deutlich nukleophiler und würde bevorzugt mit Boc_2O reagieren. Die Umsetzung mit LiAlH_4 blieb trotz mehrmaliger Versuche erfolglos (Abb. 40). Da die Reduktion der Carbonsäureamid-Teilstruktur auf diesem Wege und ausgehend von dieser Zwischenstufe als nicht gangbar erschien, wurde die Optimierung der Reaktionsbedingungen auf einen späteren Zeitpunkt verschoben. Im Rahmen der Doktorarbeit wurde die Synthese jedoch nicht mehr zum Ende geführt.

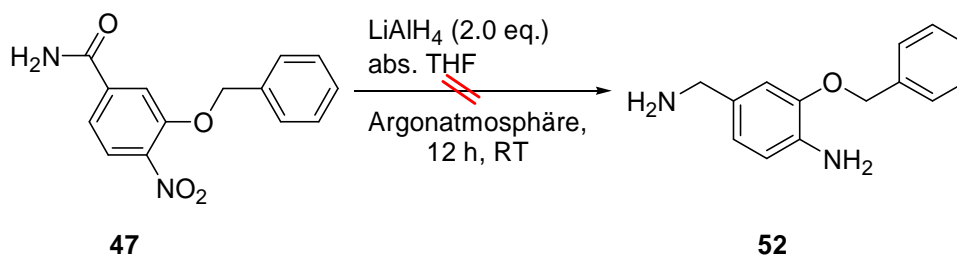


Abb. 40 **Versuche zur Reduktion von Verbindung 47 mit LiAlH_4 zum 4-Aminomethyl-2-benzyloxyphenylamin (52).**

Um zu überprüfen, ob die Anordnung der funktionellen Gruppen zueinander von Bedeutung ist, wurde *N*-(2-Benzoyloxy-5-carbamoylphenyl)-3,4-dihydroxybenzamid (**53**) synthetisiert, bei dem die Positionen der Nitro- und der Hydroxylgruppe im Vergleich zu **51** vertauscht wurde. Um Zielverbindung **53** zu erhalten, wurde die gleiche Syntheseroute beschrieben wie für das Strukturisomer **51** (Abb. 41).

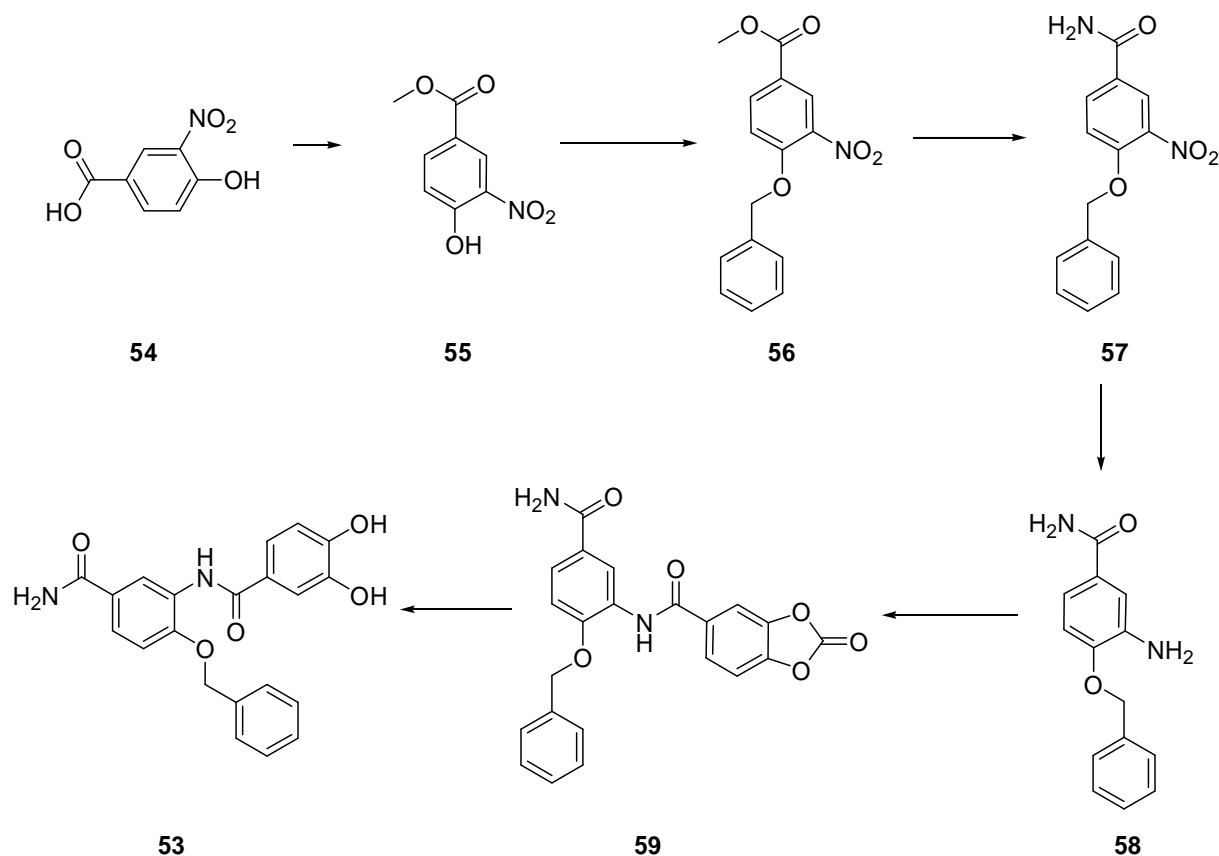


Abb. 41 Allgemeine Darstellung der Synthese von *N*-(2-Benzoyloxy-5-carbamoylphenyl)-3,4-dihydroxybenzamid (**53**).

Aus dem mit Benzylbromid umgesetzten Methylester **55**, der durch säurekatalysierte Veresterung 4-Hydroxy-3-nitrobenzoesäure (**54**) erhalten wurde, wurde durch Zugabe von Ammoniak-Lsg. das Carbonsäureamid **57** erzeugt. Danach wurde die Nitrofunktion in **57** mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat zum Amin reduziert. Im Gegensatz zu seinem strukturellen Verwandten **48** zeigte Verbindung **58** eine größere Stabilität während der Reduktionreaktion und der nachfolgenden Reinigung. In den letzten beiden Schritten wurde zuerst das Molekül **58** mit 2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonylchlorid (**49**) zum Benzoessäure-Derivat **59** umgesetzt, bevor im finalen Schritt die Carbonat-

schutzgruppe durch Zugabe einer Base abgespalten wurde. Die Endstufe **53** wurde in einer Ausbeute von 55% erhalten.

Für die Verbindung **53** wurden ebenfalls Docking-Studien durchgeführt, anhand derer sich eine gute inhibitorische Aktivität gegen die humane Tyrosinase erwarten ließen. Ein Bild der dreidimensionalen Darstellung von Verbindung **53** in der Bindetasche des Enzyms zeigt Abb. 42.

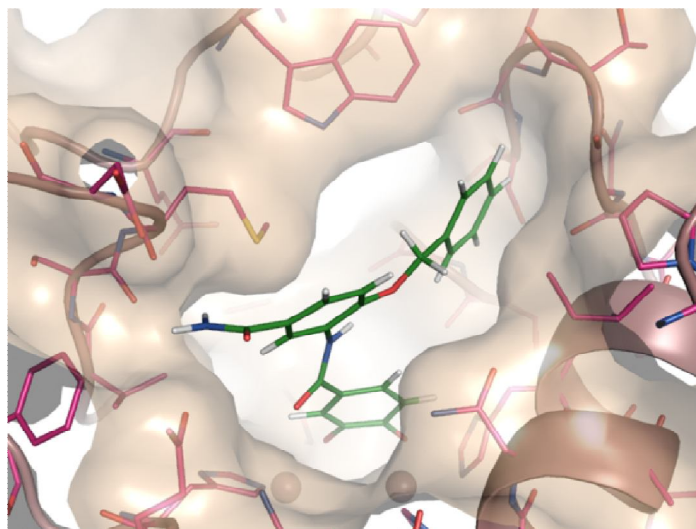


Abb. 42 Räumliche Anordnung von *N*-(2-Benzoyloxy-5-carbamoylphenyl)-3,4-dihydroxybenzamid (**53**) in der Substratbindetasche der humanen Tyrosinase.

Auch für diesen Vertreter der 1,3,4-trisubstituierten Aromaten wurde keine Hemmung der humanen Tyrosinase beobachtet. Das Testverfahren lieferte auch für diesen Fall K_i -Werte, die deutlich größer als 1000 μM waren. Eine eindeutige Erklärung für die ausbleibende Hemmung des Enzyms durch Verbindung **53** konnte das Homologiemodell nicht liefern.

Da mit der Testung der synthetisierten Moleküle neben der Validierung der Homologiemodells auch wichtige Struktur-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden sollten, wurde innerhalb dieser Substanzklasse die Verbindung **60** hergestellt, welcher die 3-Benzoyloxy-Teilstruktur von **51** oder **53** fehlte. Auf diese Weise sollte ermittelt werden, ob die lipophile Seitenkette in dieser Position tatsächlich für die Wechselwirkungen in der Substratbindetasche essentiell ist. Als Edukt wurde das käuflich zu erwerbende 4-Aminobenzamid (**61**) verwendet, das direkt mit 2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonylchlorid (**49**) zur Reaktion gebracht wurde. Die Abspaltung der Schutzgruppe in der Zwischenstufe **62** erfolgte auf analoge Weise wie bei **51** und **53** (Abb. 43).

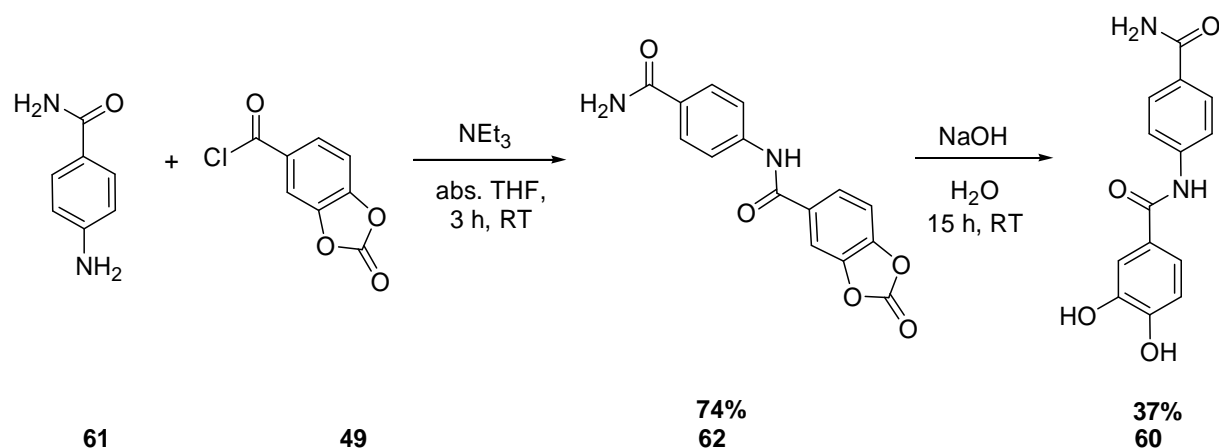


Abb. 43 Synthese von *N*-(4-Carbamoylphenyl)-3,4-dihydroxybenzamid (**60**).

Auch für die Verbindungen **60** und **62** wurde keine Hemmung der humanen Tyrosinase gemessen. Die ermittelten K_i -Werte ergaben für beide Substanzen einen Wert, der über $1000\ \mu\text{M}$ lag. Ob die fehlende 3-Benzoyloxy-Partialstruktur für die geringe Inhibitorstärke verantwortlich ist oder ob andere Faktoren wie beispielsweise eine ungünstige räumliche Anordnung von **60** oder **62** in der Substratbindetasche zu diesem Ergebnis geführt haben, konnte mit Hilfe des Homologiemodells nicht entschieden werden. In einer anderen, parallel verlaufenden Synthese, sollte das zu Verbindung **62** strukturverwandte Molekül **63** hergestellt werden, um den Einfluss der basischen Seitenkette für die Wechselwirkungen mit der hydrophilen Region (Asp186, Glu203) der Bindetasche zu untersuchen. Gemäß einer Vorschrift von Tsuda *et al.*^[127] wurde 4-(Aminomethyl)anilin mit Boc_2O umgesetzt und (4-Aminobenzyl)*tert*-butylcarbamate (**64**) erhalten, aus welchem durch Reaktion mit dem Dihydroxybenzoesäurechlorid **49** das Intermediat **63** hergestellt wurde (Abb. 44).

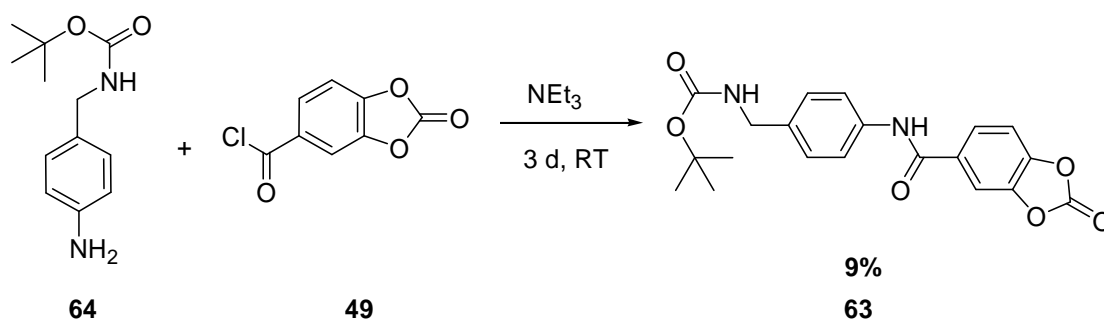


Abb. 44 Herstellung von 4-((5-Benzoyloxy-4-oxo-4*H*-pyran-2-ylmethyl)amino)benzyl)-*tert*-butylcarbamate (**63**) ausgehend von (4-Aminobenzyl)*tert*-butylcarbamate (**64**).

Eine Testung der carbonatgeschützten Zwischenstufe **63** am humanen Enzym wurde nicht durchgeführt, da wegen der negativen Ergebnisse für Molekül **62** keine inhibitorische Aktivität für **63** mehr erwartet wurde. Aus denselben Gründen blieb der 1,4-disubstituierte Aromat **65** ungetestet. Bei dieser Verbindung wurde die diphenolische, kupferbindende Gruppe gegen eine Kojisäure-Teilstruktur ausgetauscht (Abb. 45).

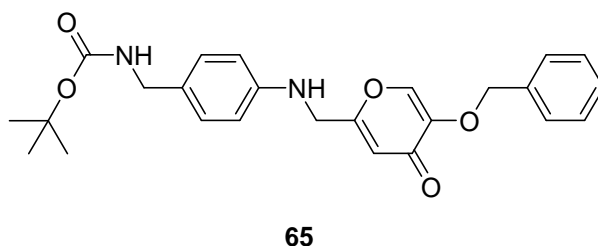


Abb. 45 Molekülstruktur von 4-((5-Benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethyl)amino)benzyl-*tert*-butylcarbamate (**65**).

Wie bereits erwähnt wurden in der Substanzklasse der 1,3,4-trisubstituierten Aromaten auch Derivate angestrebt, die in der 4-Position, wie z. B. bei **51** oder **60**, keine stickstoffhaltige funktionelle Gruppe tragen. Stattdessen sollte sich an dieser Stelle eine unsubstituierte Hydroxylfunktion befinden, die später über eine Etherbindung mit verschiedenen Metallchelatoren verknüpft werden sollte. Die Strukturmerkmale der lipophilen, aromatischen Seitenkette in der ursprünglichen 3-Position sollten dabei erhalten bleiben und die Carbonsäureamid-Partialstruktur durch ein Aminomethylen-Strukturelement ersetzt werden. Die nachfolgend dargestellte Verbindung **66** (Abb. 46) ist ein ausgewähltes Beispiel für eine dieser neuen Substanzen. Das Molekül **66** sollte gleichzeitig der Ausgangspunkt der nachfolgenden Synthesen sein.

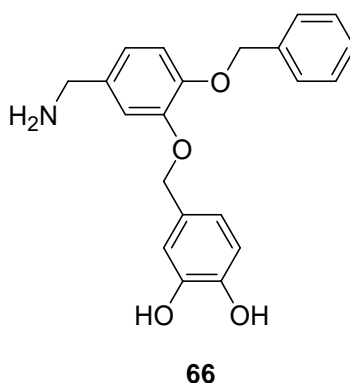


Abb. 46 Ausgewähltes Beispiel für eine neue Verbindungsreihe innerhalb der Substanzklasse der 1,3,4-trisubstituierten Aromaten.

Startpunkt der Synthese von **66** war das kommerziell erhältliche 5-Aminomethyl-2-methoxyphenol-Hydrochlorid (**67**), das zuerst mit einer Boc-Gruppe geschützt wurde, bevor im nächsten Schritt die freie Hydroxylfunktion in 1-Position mit Benzylbromid zur Reaktion gebracht wurde. Sowohl die Einführung der Schutzgruppe als auch die nukleophile Substitution von **68** zu **69** gelangen in guten Ausbeuten (Abb. 47).

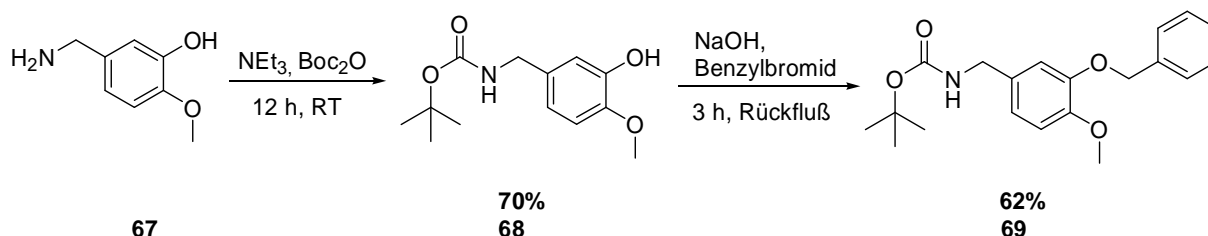


Abb. 47 Synthese von (3-Benzyloxy-4-methoxybenzyl)tert-butylcarbamat (**69**).

Als nächster Schritt war die Demethylierung der Methoxygruppe in (3-Benzyloxy-4-methoxybenzyl)tert-butylcarbamat (**69**) vorgesehen, um die Hydroxylfunktion danach mit einem diphenolischen Kupferchelator über eine Etherbindung zu verknüpfen. Alle Versuche (Abb. 48), die Methylgruppe mit den gängigen, für diesen Zweck eingesetzten Lewisäuren wie beispielsweise AlCl₃ oder BBr₃ zu entfernen, blieben erfolglos, da sich in allen Fällen das Edukt **69** unter den stark sauren Reaktionsbedingungen zersetzte. Das außerdem verwendete Cyclohexyliodid erzeugte ebenfalls Reaktionsbedingungen, unter denen sich Verbindung **69** zersetzte. Der ursprünglich vorgesehene Weg, das Edukt mit Magnesiumiodid (MgI₂) in THF zur Reaktion zu bringen, ließ sich aufgrund der strukturellen Gegebenheiten nicht durchführen. Dieses Halogenid benötigt für eine erfolgreiche Demethylierung eine Carbonylfunktion in α-Position zur abzuspaltenden Methoxygruppe. Dabei werden die Sauerstoffatome beider funktioneller Gruppen vom Magnesiumion komplexiert. Weitere Versuche zur Herstellung von (3-Benzyloxy-4-hydroxybenzyl)tert-butylcarbamat (**70**) wurden daraufhin nicht unternommen und der Syntheseweg als nicht gangbar eingestuft.

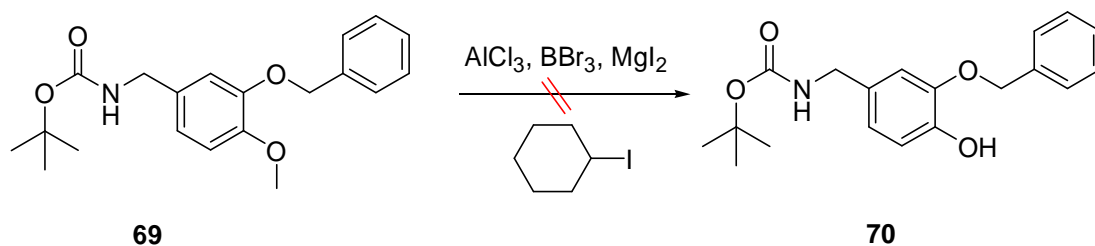


Abb. 48 Versuche zur Demethylierung von Verbindung 69.

Um dennoch eine Verbindung herzustellen, welche der gewünschten Substanz **70** strukturverwandt ist, wurde ein anderer Syntheseweg vorgeschlagen. Diese Route ging von 3-Brom-4-hydroxybenzonitril (**71**) als Edukt aus, das im ersten Schritt mit Benzylbromid zu 4-Benzyloxy-3-brombenzonitril (**72**) alkyliert wurde. Danach wurde **72** mit Phenylacetylen zur Reaktion gebracht, um 4-Benzyloxy-3-phenylethynylbenzonitril (**73**) zu synthetisieren (Abb.49). Die Addition von Phenylacetylen wurde durch die Sonogashira-Kupplung ermöglicht, die in der präparativen, organischen Synthese eingesetzt wird, um endständigen Alkine mit Aryl- oder Vinylhalogeniden unter Palladium-Kupfer-Katalyse und Verwendung eines Amins als Base umzusetzen.

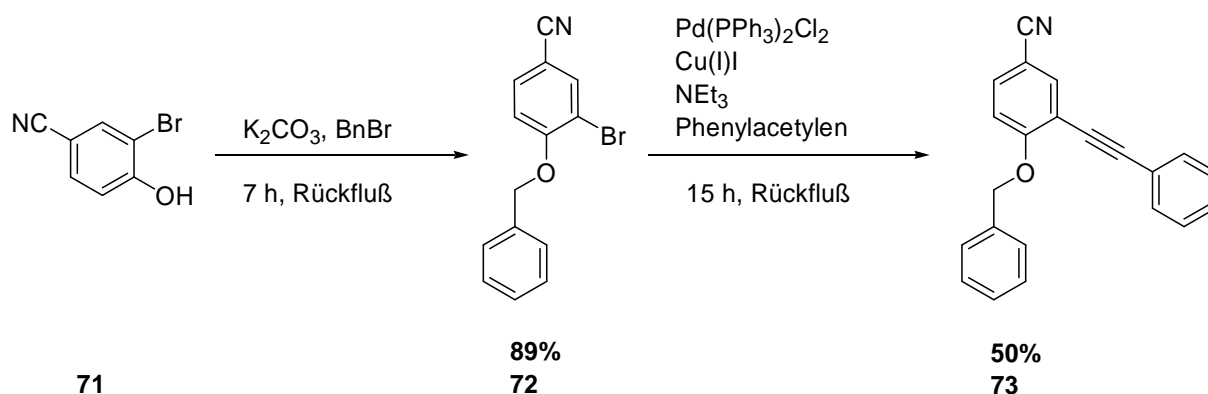


Abb. 49 Schema zur Synthese von 4-Benzyloxy-3-phenylethynylbenzonitril (**73**).

Die oxidative Addition des Halogenides im ersten Schritt der Sonogashira-Kupplung ähnelt mechanistisch der Stille-Kupplung. Allerdings wird der zweite Partner, das Alkin, nicht als Organometallverbindung eingesetzt. Die reaktive Alkynyl-Kupfer-Verbindung wird stattdessen *in situ* erzeugt. Da das Proton eines kupferkoordinierten terminalen Alkins relativ sauer ist, kann es in der Reaktionslösung durch die zugesetzte Base (meist ein Amin) deprotoniert werden. Das resultierende kupfergebunde-

ne Alkinylanion wird in einer Transmetallierung auf das Palladium übertragen. Nach einer Isomerisierung erfolgt eine reduktive Eliminierung zum Endprodukt (Abb. 50).

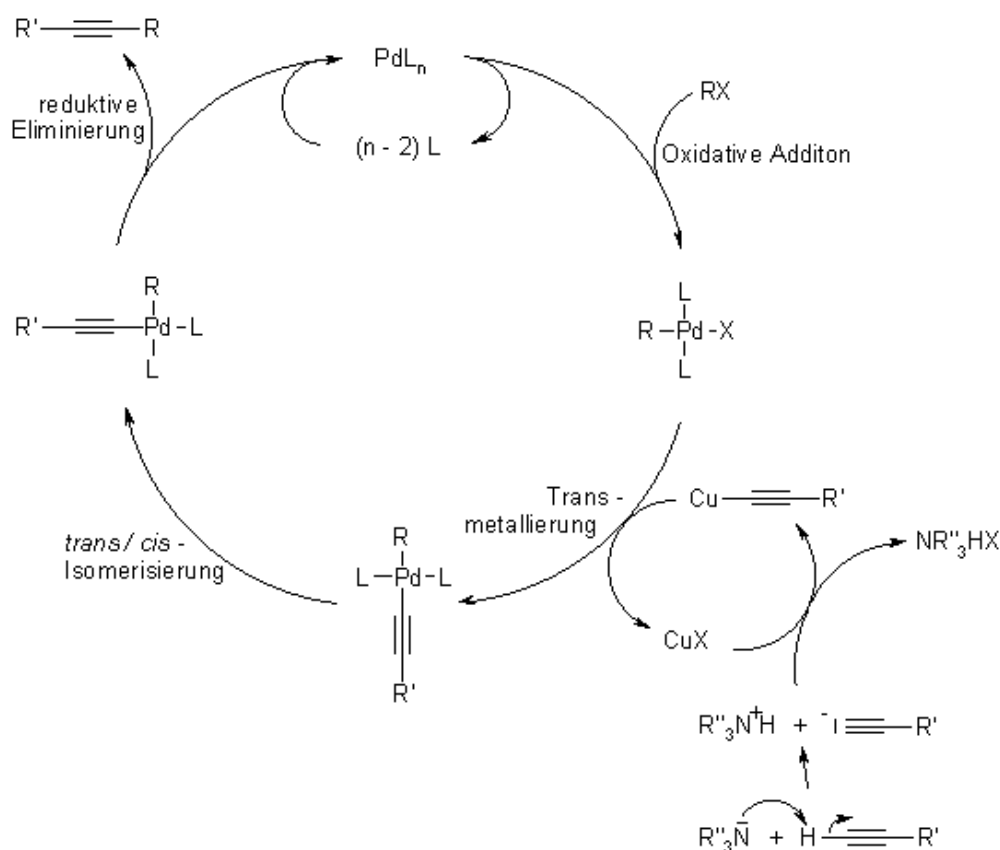


Abb. 50 Schematische Darstellung des Katalysezyklus der Sonogashira-Kupplung.^[128]

Der Schutz der freien Hydroxylgruppe in **71** mit Benzylbromid ist notwendig, um die sonst während der Sonogashira-Kupplung als Nebenreaktion auftretende Zyklisierung zu vermeiden, die in sehr guter Ausbeute zu dem folgenden aromatischen System **74** führen würde (Abb. 51).

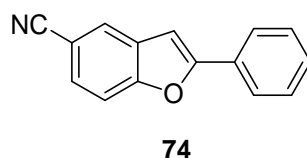


Abb. 51 Nebenprodukt in der Sonogashira-Kupplung bei Verwendung von 3-Brom-4-hydroxybenzonitril (**71**) als Edukt.

Der Vorteil von Verbindung **73** war, dass sie mit der Dreifachbindung, der Nitrilgruppe und der benzylgeschützten Hydroxylfunktion drei funktionelle Gruppen enthielt, deren Entfernung bzw. Transformation unter milden hydrogenolytischen Bedingungen möglich sein sollte. Die Nitrilfunktion sollte dabei zur entsprechenden Aminomethylgruppe reduziert werden. Darüberhinaus sollte das Alkin in eine Einfachbindung umgewandelt werden und gleichzeitig durch die Abspaltung der Benzylschutzgruppe die Hydroxylfunktion wieder freigesetzt werden. Nach Schützen der Aminofunktion mit eine geeigneten Schutzgruppe hätte an der freien OH-Gruppe über die Ausbildung eines Ethers der gewünschte „Metallanker“ angebracht werden können.

Nach mehreren Tagen Rühren bei RT unter Wasserstoffatmosphäre in Anwesenheit des Katalysator Pd/C (10%) wurden die Bemühungen abgebrochen Verbindung **74** mittels Hydrogenolyse zu erhalten (Abb. 52). Obwohl anfänglich geringe Mengen Wasserstoff von dem Reaktionsansatz aufgenommen wurden, stagnierte die Aufnahme bereits nach einer Stunde. Eine Umsatzkontrolle mittels DC zeigte, dass keine vollständige Umwandlung des Eduktes **73** in Verbindung **75** stattgefunden hat. Aufgrund der Vielzahl an entstandenen Nebenprodukten war allerdings eine Reinigung mittels FC nicht möglich. Möglicherweise hätten Änderungen der Reaktionsbedingungen wie z. B. Einsatz eines anderen Katalysatorsystems oder Rühren unter erhöhtem Druck und/oder Temperatur zu vollständiger Umwandlung von **73** in **75** geführt. Aus strategischen Erwägungen wurde diese Syntheseroute verworfen und sich lukrativeren Zielverbindungen zugewandt.

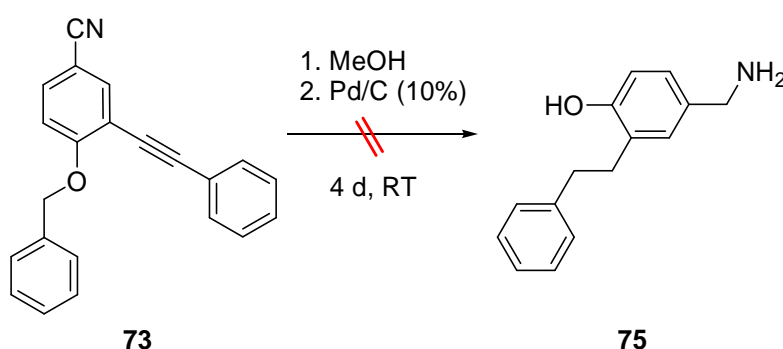


Abb. 52 Die Transformation der drei funktionellen Gruppen in **73** mittels Hydrierung zu 4-Aminomethyl-2-phenylethylphenol (**75**).

Eine andere Idee sah vor, eine basische Seitenkette über ein Carbonsäureamid mit dem zentralen Aromaten zu verknüpfen. Die 3-Position sollte dabei weiterhin die lipophile, aromatische Seitenkette tragen und die 4-Position der Anknüpfungspunkt

für den Metallanker bleiben. Die folgende Verbindung **76** ist ein exemplarisches Beispiel wie die Endstufe eines 1,3,4-trisubstituierten Aromaten dieses Typs hätte aussehen können (Abb. 53).

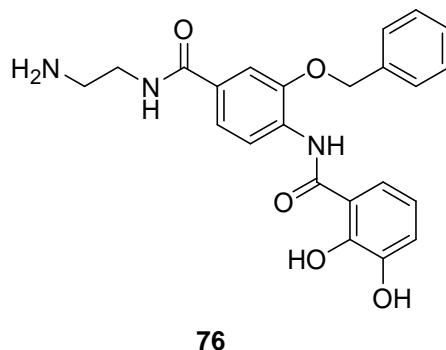


Abb. 53 Beispiel für einen 1,3,4-trisubstituierten Aromaten, in dem die basische Seitenketten über eine Amidbindung mit dem zentralen Aromaten verbunden ist.

In ersten Versuchen wurde deshalb begonnen, 3-Benzoyloxy-4-nitrobenzoesäure (**44**) und ihr Strukturisomer, 4-Benzoyloxy-3-nitrobenzoesäure (**77**), herzustellen, indem die entsprechenden Methylester **46** und **56** mit Lithiumhydroxid (LiOH) verseift wurden (Abb.54).

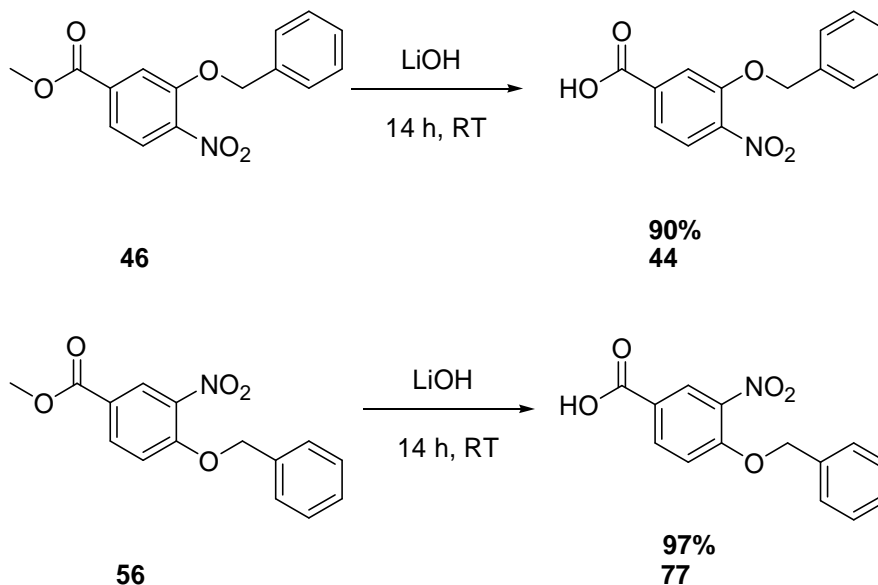


Abb. 54 Baseninduzierte Verseifung der Methylester **46** und **56**.

Die Syntheseroute wurde ab dieser Stelle nicht weiter fortgeführt, da sie basierend auf Vorhersagen mittels nachträglich durchgeführter Docking-Studien als nicht zielführend eingestuft wurde.

3.2. Derivate der (*E*)-4-Aminozimtsäure

Die Substanzen der zweiten großen Verbindungsklasse leiten sich strukturell von der (*E*)-4-Aminozimtsäure (**78**) ab. Wie an den Derivaten in Abb. 55 zu sehen ist, betreffen die Strukturvariationen nicht nur die kupferbindende Gruppe, sondern auch die vorhandene Doppelbindung. In einem Fall sollte die Doppelbindung dabei selektiv zu einer Einfachbindung reduziert werden, um so das Molekülgerüst insgesamt flexibler zu machen. Zum anderen sollte die von der (*E*)-4-Aminozimtsäure stammende Carbonsäurefunktion in einen Hydroxamsäure-Rest umgewandelt werden, um die Wechselwirkung mit den Kupferionen des aktiven Zentrums zu optimieren. Darüber hinaus sollte sowohl der Abstand zwischen dem lipophilen, aromatischen Rest als auch der basischen Aminofunktion zum zentralen Baustein durch Längenveränderung seiner verbindenden Alkylkette variiert werden (Abb. 55).

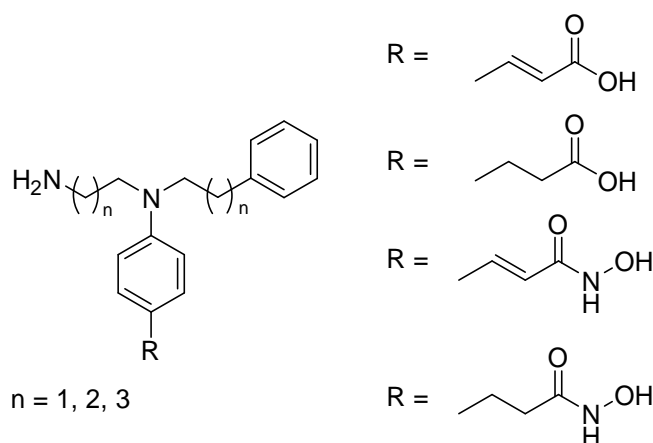


Abb. 55 Mögliche Derivate der (*E*)-4-Aminozimtsäure (**78**).

Die Derivate von **78** mit freier Carbonsäuregruppe, die laut Synthesepplan zuerst hergestellt werden sollten, lassen sich retrosynthetisch auf zwei Arten zerlegen, wobei der Schwerpunkt der einen Syntheseroute auf der Hartwig-Buchwald-Kupplung lag. Der andere Weg beruhte auf der sukzessiven Einführung der Seitenketten mittels reduktiver Aminierung.

3.2.1 Aufbau von (*E*)-4-Aminozimtsäure-Derivaten mit der Hartwig-Buchwald-Kupplung

Die Hartwig-Buchwald-Kupplung ist eine Palladium(0)-katalysierte (Kreuz-)Kupplung und ermöglicht die Synthese von Arylaminen aus Arylhalogeniden, -tosylaten oder -triflaten sowie aus primären oder sekundären Aminen. Der Verlauf dieser Reaktionen ähnelt in vielen Gesichtspunkten anderen Palladium-katalysierten Kupplungen zur Knüpfung von C-C-Einfachbindungen wie z. B. der Heck-, Suzuki-, Sonogashira- oder Stille-Reaktion. Die Bandbreite der Reaktion ist groß und erstreckt sich von Mono- und Dialkylanilinen bis hin zu Diaryl- und Triarylaminen.^[129] Die Knüpfung der N-C-Bindung erfolgt bei der Hartwig-Buchwald-Kupplung unter Katalyse einer reaktiven Palladium-Spezies des Amins, die *in situ* aus einem Palladium(II)-Salz gebildet wird (z. B. Pd(OAc)₂ oder Salzen aus Pd(II) mit den für die Katalyse genutzten Liganden) und in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kalium-*tert*-butanolat (KO^tBu) oder Cäsiumcarbonat (Cs₂CO₃). Eine schematische Ansicht der Reaktionsgleichung zeigt Abb. 56.

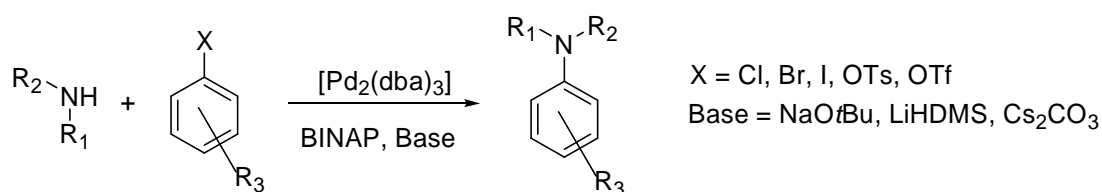


Abb. 56 Reaktionsgleichung der Hartwig-Buchwald-Kupplung.

In ersten von Hartwig durchgeführten Kupplungsversuchen wurden Arylbromide und Organo-Zinnamide verwendet. Von den eingesetzten Reagenzien und den Katalysatoren ähnelten Hartwigs Versuchsansätze denen der bereits 1983 von Migita gefundenen Palladium(Pd)-katalysierten C-N-Kupplung.^[130] Der präparative Nutzen dieser Kupplungen wurde jedoch durch die Verwendung von giftigen und stark feuchtigkeitslabilen Zinnorganylen stark eingeschränkt. Spätere Untersuchungen von Buchwald und Hartwig bewiesen, dass die Anwesenheit einer organischen Zinnverbindung nicht unbedingt erforderlich ist, sondern dass die benötigten Amide, an welches das Palladium später koordiniert, *in situ* durch Zugabe einer Base erzeugt werden können. Weiterhin hat sich gezeigt, dass vor allem zweizählige Phosphinliganden die Ausbeuten der Reaktion drastisch steigern können.^[131] Eine Übersicht über den Katalysezyklus der Buchwald-Hartwig-Reaktion ist in Abb. 57 dargestellt.

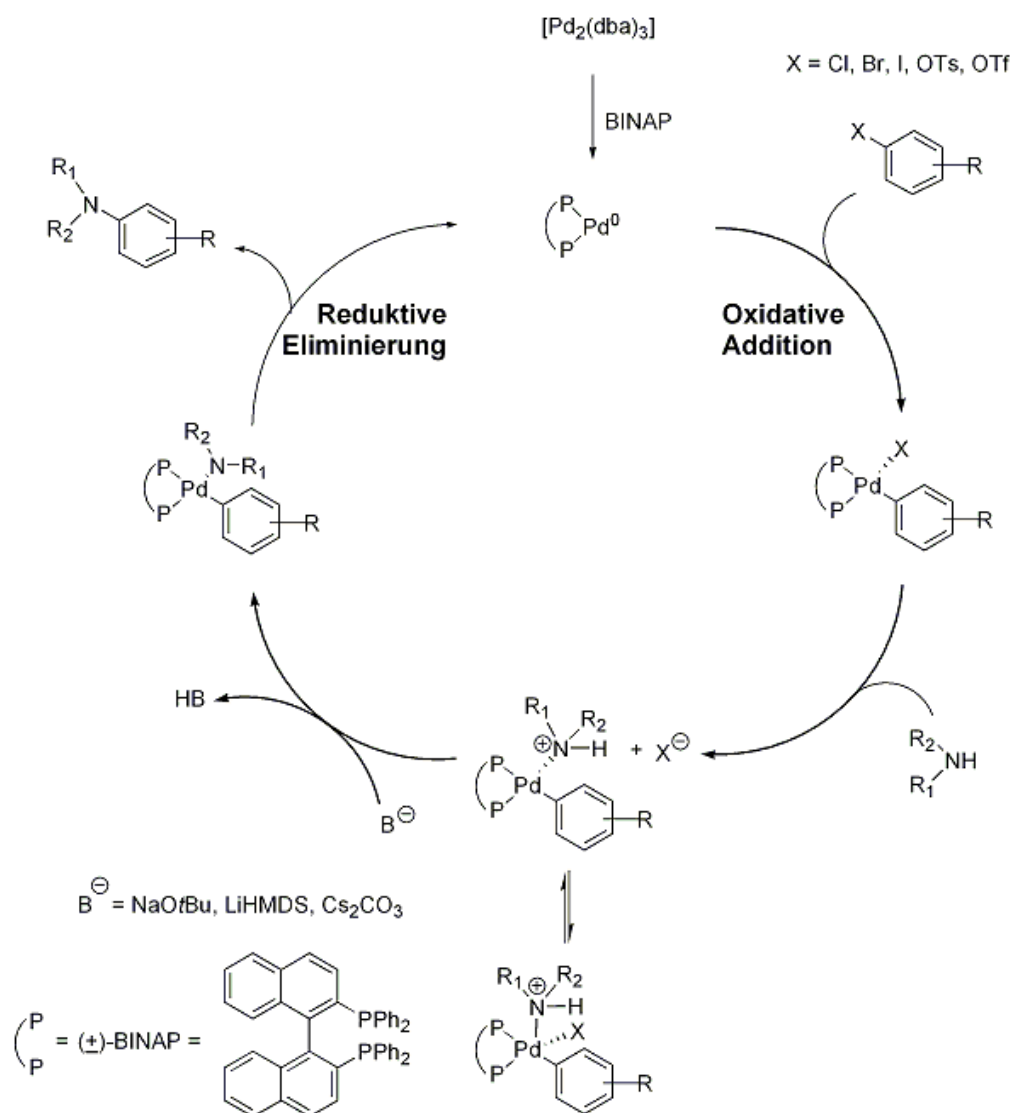


Abb. 57 Der vollständige Katalysezyklus der Hartwig-Buchwald-Kupplung.^[129]

Der Katalysekreislauf beginnt mechanistisch mit dem Austausch der Liganden am Palladium. Häufig werden $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ oder $[\text{Pd}(\text{o-tol}_3\text{P})_2]\text{Cl}_2$ als Präkatalysatoren eingesetzt. Bei Verwendung von BINAP koordiniert dieses an das Edelmetall und verdrängt die vorherigen Liganden.

Es folgt eine oxidative Addition des Arylhalogenids, -tosylats oder -triflats an den koordinativ ungesättigten $\text{Pd}(0)$ -Komplex. An den neu entstandenen Komplex mit Palladium in der Oxidationsstufe $+II$ koordiniert im nächsten Schritt das Amin. Der gebildete pentavalente $\text{Pd}(II)$ -Komplex, an dem noch die Abgangsgruppe X koordiniert ist, steht dabei mit einem vierfach koordinierten $\text{Pd}(II)$ -Komplex im Gleichgewicht, in welchem das Amin die Abgangsgruppe X substituiert hat. Im nächsten Schritt wird dieses Amin durch die zugegebene Base deprotoniert. Wie Hartwig zei-

gen konnte, ist es auch möglich, dass bei Verwendung einer nukleophilen Base wie z. B. NaOtBu die Reaktion über einen Palladium-*tert*-Butoxid-Komplex verlaufen kann.^[132] In beiden Fällen ist das Resultat eine Pd(II)-Verbindung, die als Liganden sowohl das Amin, als auch den Aromaten trägt. Im finalen Schritt bildet sich durch reduktive Eliminierung das gekuppelte Produkt unter Regeneration des Katalysators. Als häufige Nebenreaktion bei elektronenreichen Arylhalogeniden und -sulfonaten wird die Reduktion des Arylhalogenids zum entsprechenden Aren beobachtet.^[133] Im ersten Schritt der Nebenreaktion erfolgt eine reversible β -Hydrideliminierung, die zu einem Pd(II)-Imin-Komplex führt. Durch reduktive Eliminierung entsteht der reduzierte Aromat und der Katalysator wird regeneriert (Abb. 58). β -Hydrideliminierungen können auch innerhalb des Katalysezyklus auftreten, werden aber durch Nutzung von Chelatliganden wie z. B. dem zweizähnigen BINAP weitgehend unterdrückt.

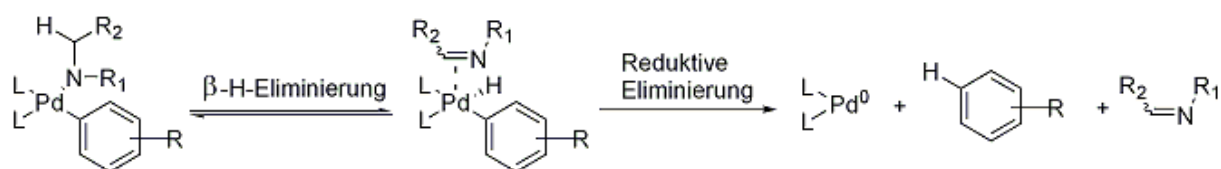


Abb. 58 Schematischer Verlauf der β -Hydrideliminierung als Nebenreaktionen der Hartwig-Buchwald-Kupplung.

Der Erfolg von BINAP als Ligand in Pd-katalysierten Aminierungen liegt in der Struktur des Komplexes begründet. BINAP blockiert als zweizähniger Ligand die freie Koordinationsseite des Palladiums und unterdrückt damit die β -Hydrideliminierung. Reduziertes Aren und Epimerisierungen chiraler Substrate werden deshalb nur in geringem Umfang beobachtet. Aufgrund des großen sterischen Anspruchs des BINAP-Liganden werden außerdem Mehrfacharylierungen verhindert.

Der Vorteil dieser Methode für die Herstellung von (*E*)-4-Aminozimtsäure-Derivaten lag darin, dass eine konvergente Synthese ermöglicht wurde. Zu diesem Zweck wurde die Synthese in zwei zunächst unabhängige Wege aufgeteilt, deren Produkte am Ende mittels Hartwig-Buchwald-Kupplung verknüpft werden sollten (Abb. 59). Für diesen Fall wäre eines der Edukte ein halogeniertes Derivate der Zimtsäure gewesen, das zuvor in den entsprechenden Ester umgewandelt werden müsste. Der aminische Kupplungspartner hingegen wäre durch Umsetzung einfach Boc-geschützter

Alkyldiamine mit den gewünschten Aldehyden wie beispielsweise Benzaldehyd oder Phenylacetaldehyd entstanden.

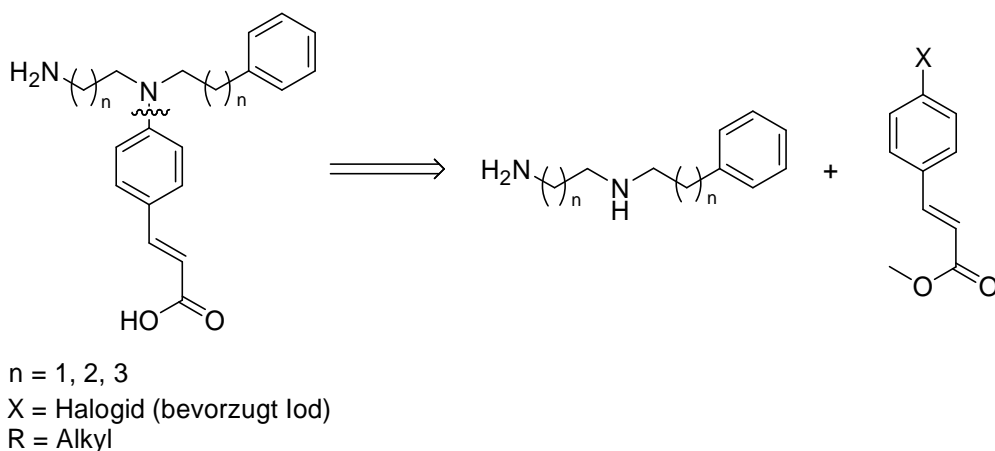


Abb. 59 Retrosynthese von Zimtsäurederivaten, deren beide Edukte mittels Hartwig-Buchwald-Kupplung miteinander verknüpft werden sollten.

Der Vorteil dieses Konzeptes lag darin, dass es möglich gewesen wäre, durch Kupplung kommerziell erhältlicher Aldehyde mit diversen Aminen mit unterschiedlich langen Alkylketten auf einfache und effiziente Weise ein Vielzahl verschiedener Verbindungen als potentielle Inhibitoren der humanen Tyrosinase herzustellen. Um die Durchführbarkeit der Reaktion zu überprüfen, wurde als Modellsystem ein einfacher Aromat gewählt, der eine Säurefunktion besitzen und in *para*-Position ein Halogenid (Bromid oder Iodid) enthalten sollte. Als einfaches aromatisches System wurde die kommerziell erhältliche 4-Iodphenoxyessigsäure (**79**) gewählt, die vor der Kupplung in 88%iger Ausbeute zu dem entsprechenden Methylester **80** umgesetzt wurde (Abb. 60).

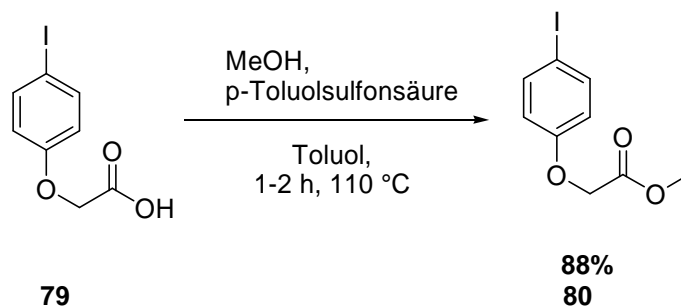


Abb. 60 Säurekatalysierte Veresterung von 4-Iodphenoxyessigsäure (**79**).

Unter den Versuchsbedingungen der Hartwig-Buchwald-Kupplung wurde untersucht, ob sich Verbindung **80** mit Dibutylamin unter Verwendung verschiedener Basen

(Tab. 5) und dem Katalysator $[\text{Pd}(\text{o-tol}_3\text{P})_2]\text{Cl}_2$ zu Verbindung **81** umsetzen lässt (Abb. 61). Alle Testversuche wurden unter Inertgasbedingungen durchgeführt.

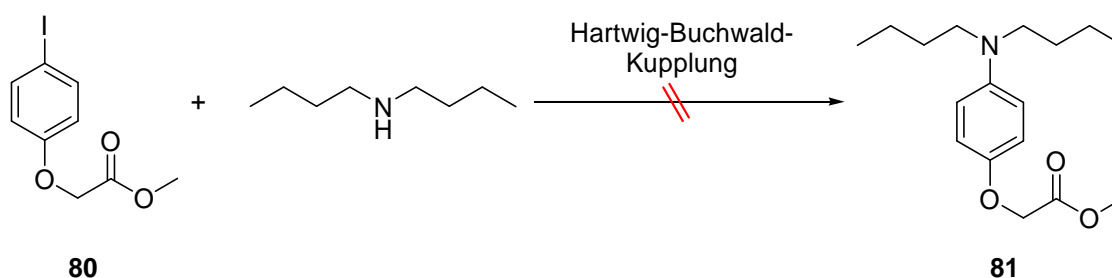


Abb. 61 Modellsystem, an dem die Durchführbarkeit der Kupplungsreaktion erprobt wurde.

Tab. 5 Ergebnisse der Untersuchungen für die Hartwig-Buchwald-Kupplungen.

Eintrag	Base	Reaktionszeit [h]	Ausbeute
1	Cs_2CO_3 (1.5 eq.)	72	-
2	KO^tBu (1.8 eq.) ^a	24	-
3	Cs_2CO_3 (1.1 eq.)	72	-

^aZugabe von 5.00 mol% Kupfer(I)iodid.

Zwar ließ sich während der Reaktion mittels DC-Kontrolle eine Umsetzung der Edukte beobachten, das gewünschte Produkt **81** konnte jedoch nicht erfolgreich aus der Reaktionsmischung isoliert werden. Als Fehlerquelle wurden nicht ausreichende Inertgasbedingungen sowie ineffiziente Katalysatorsysteme oder Basen vermutet. Eine eindeutige Klärung der Problematik gelang jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht, da die Route sich auf diesem Wege als nicht gangbar erwies und nicht weiter verfolgt wurde.

3.2.2. Synthese von (*E*)-4-Aminozimtsäure-Derivaten mittels reduktiver Aminierung

Bei dieser alternativen Syntheseroute lässt sich die Zielverbindung retrosynthetisch auf die folgenden Edukte zurückführen (Abb. 62).

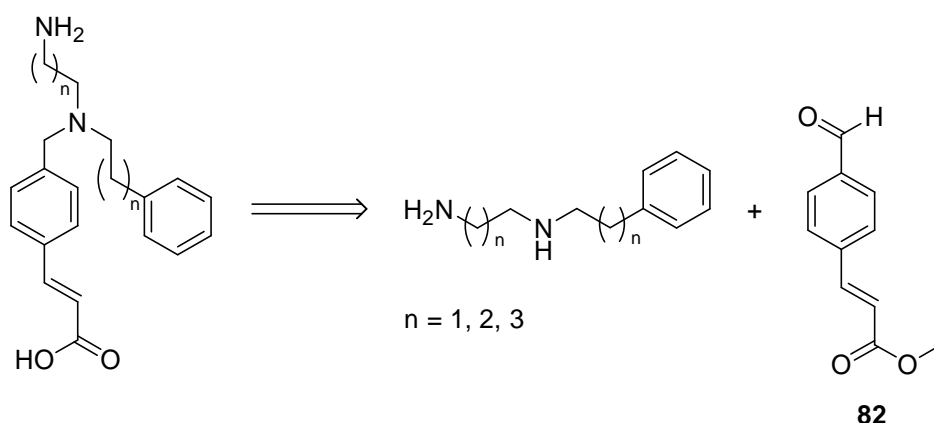


Abb. 62 Retrosyntheseschemata für (*E*)-4-Aminozimtsäurederivate.

Die Reaktionspartner sind in diesem Fall sekundäre Amine, wie sie bereits bei der Hartwig-Buchwald-Kupplung eingesetzt werden sollten, und (*E*)-4-Formylzimtsäuremethylester (**82**).

Im Gegensatz zur Hartwig-Buchwald-Kupplung sollte die sogenannte aminische „Kopfgruppe“ (Abb. 62) in diesem Fall nicht mit einem Arylhalogenid verknüpft werden, sondern mittels reduktiver Aminierung mit (*E*)-4-Formylzimtsäuremethylester (**82**) zur Reaktion gebracht werden. Der Nachteil dieser Methode ist allerdings, dass zwischen aminischer „Kopfgruppe“ und Zimtsäurerest eine zusätzliche Methyleneinheit eingefügt wird.

3.2.2.1. Synthese der sekundären Amine

Die Herstellung der sogenannten „Kopfgruppen“ geht von Diaminen aus, deren terminale Aminofunktionen über Alkylketten mit ein bis drei Kohlenstoffeinheiten verbunden sind. Im ersten Schritt wurde eine dieser endständigen Aminofunktionen selektiv mit einer Boc-Schutzgruppe versehen. Zu diesem Zweck wurde ein Überschuss des gewünschten Diamins mit Boc_2O in Chloroform (CHCl_3) umgesetzt (Abb. 63) und die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten erhalten (Tab. 6).

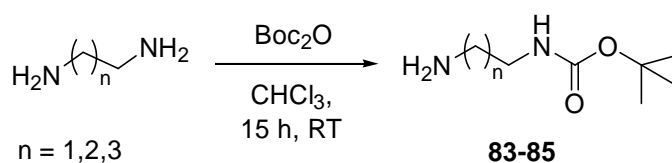
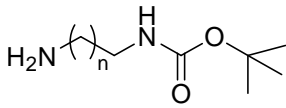


Abb. 63 Mono-selektiver Schutz verschiedener Diamine mit Boc_2O .

Tab. 6 Ausbeuten bei der mono-selektiven Umsetzung von Diaminen mit Boc₂O.

				
Eintrag	n	Produkt	Ausbeute	
1 ^a	1	83	87%	
2 ^a	2	84	70%	
3 ^a	3	85	100%	

Im nächsten Schritt wurden die Diamine **83-85** mittels reduktiver Aminierung mit den gewünschten Aldehyden umgesetzt (Abb. 64) und die Produkte **86-90** in moderaten Ausbeuten erhalten (Tab. 7).

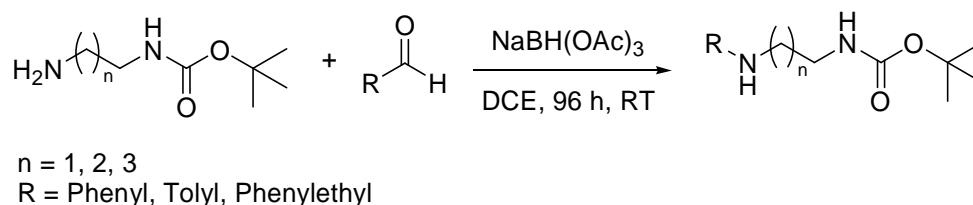
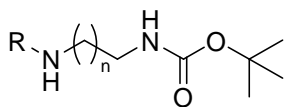
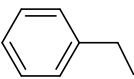
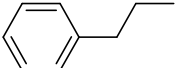


Abb. 64 Reduktive Aminierung der Boc-geschützten Diamine 83-85.

Tab. 7 Ausbeuten der reduktiven Aminierung der Diamine 83-85.

				
Eintrag	n	R	Produkt	Ausbeute
1	1	Phenyl	86	36%
2	2	Phenyl	87	53%
3	3	Phenyl	88	60%
4	1		89	20%
5	1		90	18%

Bei der reduktiven Aminierung bildet sich durch die Reaktion eines Amins mit einer Carbonylfunktion des Aldehyds ein Imin, das anschließend mit einem Hydriddonor reduziert wird. Das entstandene Amin ist danach höher substituiert als das als Edukt eingesetzte Amin. Die allgemeine Reaktionsgleichung der reduktiven Aminierung ist in Abb. 65 gezeigt.

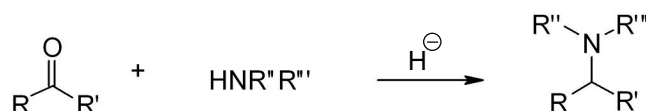


Abb. 65 Reaktionsgleichung der reduktiven Aminierung.

Mechanistisch betrachtet beginnt die Reaktion mit einem nukleophilen Angriff des Amins **II** auf die elektrophile Carbonylfunktion des Aldehyds **I**, wobei sich unter Wasserabspaltung das Imin **IV** bildet. Die Iminbildung wird meist durch Zugabe katalytischer Mengen Säure beschleunigt, da durch Protonierung des Carbonylsauerstoffs bei **V** die Elektrophilie des daran gebundenen Kohlenstoffs erhöht wird. Während die Säurekatalyse für den Additionsschritt (Bildung eines Halbaminals **III**) im Mechanismus nicht zwingend notwendig ist, ist sie aber für die spätere Eliminierung von Wasser zur Bildung von **IV** essentiell. Wird die Reaktion allerdings bei $\text{pH} < 4$ durchgeführt, läuft die Bildung des Halbaminals **III** sehr langsam bzw. gar nicht ab, da das hierfür benötigte Amin fast ausschließlich in seiner protonierten und damit unreaktiven Form vorliegt. Das Imin **IV** bildet sich aus dem Halbaminal **III** am schnellsten bei $\text{pH} = 4-6$. Bei niedrigerem pH-Wert tritt das gleiche Problem auf wie bei der Bildung des Halbaminals, während bei $\text{pH} > 6$ die Protonenkonzentration der Reaktionslösung zu gering ist, um die OH-Gruppe zu protonieren (**VII**) und Wasser als Abgangsgruppe (**VII** \rightarrow **VIII**) zu generieren. Das Imin **IV**, welches häufig auch als Schiff'sche Base bezeichnet wird, ist basisch und liegt im Gleichgewicht mit seiner protonierten Form, dem Iminium-Ion **VIII**, vor. Diese Form **VIII** besitzt eine hohe Elektrophilie an dem stickstoffgebundenen Kohlenstoff und als Folge dessen eine hohe Reaktivität (Abb. 66).

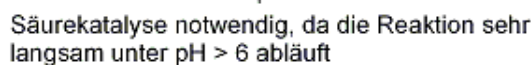


Abb. 66 Mechanismus der säurekatalysierten Iminbildung.

Für die sich anschließende Reduktion des Imins **IV** (bzw. des Iminiumions **VIII**) zum Amin **IX** ist die Verwendung von Hydridendonoren, wie beispielsweise NaBH_4 , oder weniger reaktiven und dafür selektiveren Derivaten, wie z. B. Natriumcyanoborhydrid (Na(CN)BH_3) oder Natriumtriacetoxyborhydrid (NaBH(OAc)_3), üblich. Dabei erfolgt die Reduktion zum Amin **IX** durch einen nukleophilen Angriff eines Hydridions an den elektrophilen Kohlenstoff des Iminium-Ions (Abb. 67).

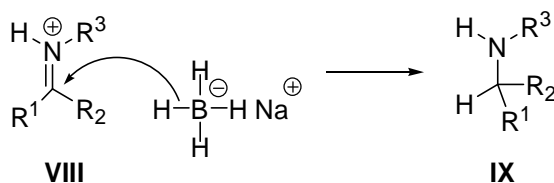


Abb. 67 Reduktionsschritt der reduktiven Aminierung durch Übertragung eines Hydridions auf VIII unter Entstehung von Amin IX.

Die reduktive Aminierung liefert also eine gute Möglichkeit zur Herstellung von sekundären aus primären bzw. tertiären aus sekundären Aminen.

3.2.2.2. Synthese ausgehend von (*E*)-4-Formylzimtsäuremethylester

Bei diesem Weg wurde versucht die bereits für die Hartwig-Buchwald-Kupplung hergestellten sekundären Amine **86-90** mit dem kommerziell erhältlichen (*E*)-4-Formylzimtsäuremethylester (**82**) zur Reaktion zu bringen (Abb. 68).

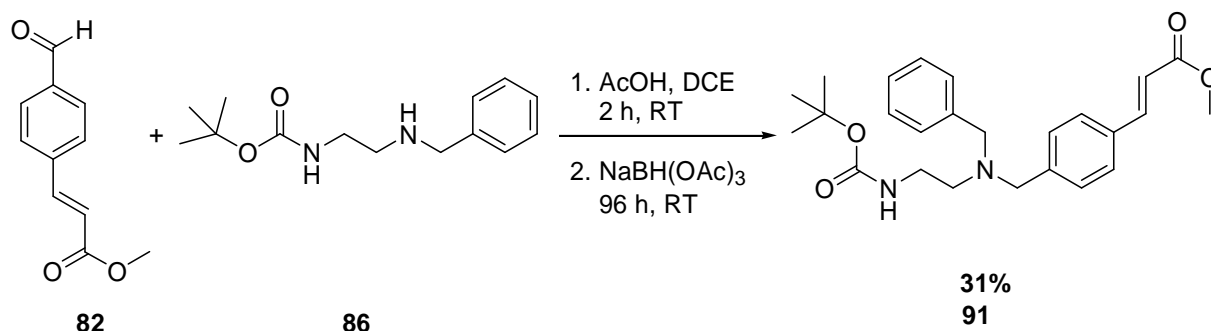


Abb. 68 Umsetzung von (*E*)-4-Formylzimtsäuremethylester (**82**) mit *tert*-Butyl-2-benzylaminoethylcarbamate (**86**) mittels reduktiver Aminierung.

In ersten Versuchen wurde allerdings nur das sekundäre Amin **86** mit dem Zimtsäurealdehyd **82** zur Reaktion gebracht. Trotz moderater Ausbeuten wurden keine weiteren Reaktionen dieser Art mehr unternommen, da die zusätzliche Methyleneinheit als ungünstig für die Wechselwirkungen in der Substratbindetasche angesehen wurde. Verbindung **91** wurde aus diesem Grund nicht am humanen Enzym getestet.

Um Derivate zu erhalten, die keinen Kohlenstoff zwischen Kopfgruppe und zentralem Aromaten enthalten, wurden in einer linearen Synthesesequenz mittels reduktiver Aminierung zuerst die lipophile Gruppe und danach die basische, polare Seitenkette eingefügt. Als Edukt wurde (*E*)-4-Aminozimtsäuremethylester (**92**) gewählt, der durch Reduktion mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat aus seiner Vorstufe, dem (*E*)-4-Nitrozimtsäuremethylester (**93**), erhalten wurde. Die retrosynthetische Zerlegung eines exemplarisch ausgewählten Derivates ist in Abb. 69 gezeigt.

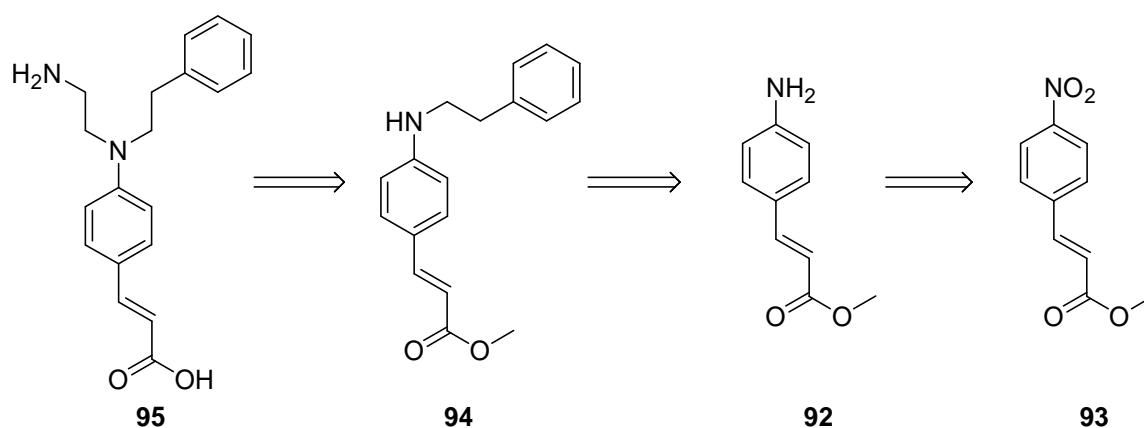


Abb. 69 Retrosyntheseschemata des (*E*)-4-Aminozimtsäurederivates **95** ohne zusätzliche Methyleneneinheit zwischen Kopfgruppe und zentralem Aromaten.

Die ersten Versuche zur reduktiven Aminierung von **92** mit Benzaldehyd oder Phenylacetaldehyd unter Zugabe von $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ waren nicht erfolgreich (Abb. 70), da das Rohproduktgemisch säulenchromatographisch nicht zu reinigen war.

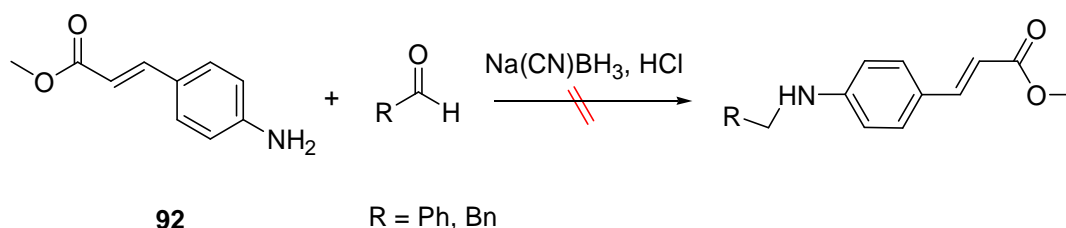


Abb. 70 Versuch zur reduktiven Aminierung von (*E*)-4-Aminozimtsäuremethylester (**92**) mit Benzaldehyd oder Phenylacetaldehyd.

Erst der Austausch des Hydrid donors $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ gegen $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ lieferte das gewünschte Produkt **94** in 71%iger Ausbeute (Abb. 71). Da die Kupplung mit Benzaldehyd nicht zielführend war, wurde sie nicht mehr durchgeführt.

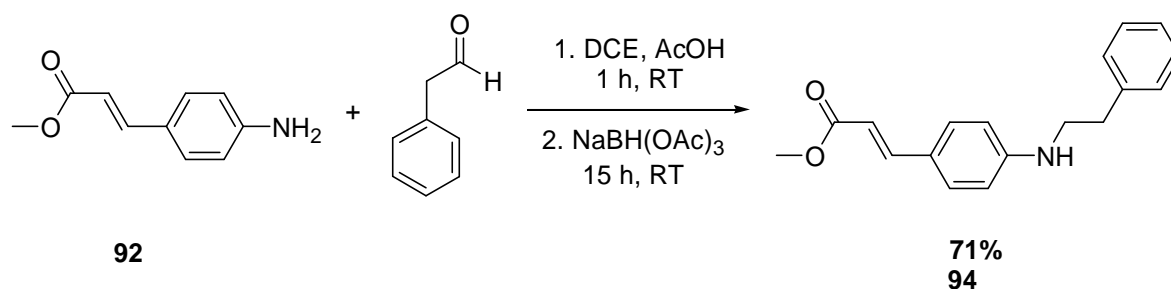


Abb. 71 Reduktive Aminierung von Verbindung **92** mit Benzaldehyd unter Verwendung von $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ als Hydrid donor

Der Vorteil von $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ liegt in dem sterischen und elektronenziehenden Effekt seiner drei Acetoxygruppen, welche die B-H-Bindung stabilisieren und verantwortlich für die milden und selektiven Bedingungen sind, unter denen die Reaktionen mit diesem Hydridonor ablaufen. Zwar wäre $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ theoretisch auch in der Lage Aldehyde und Ketone zu reduzieren, wodurch eine Konkurrenzreaktion zur reduktiven Aminierungsreaktion ablaufen würde. Aufgrund dieser Selektivität findet diese Nebenreaktion jedoch nicht statt und es wird bevorzugt das Imin zum entsprechenden Amin reduziert.^[134]

Um das Molekülgerüst flexibler zu machen, wurde auf dieser Stufe ein Derivat von **94** synthetisiert, das keine Doppelbindung mehr aufweist (Abb. 72). Darüberhinaus sollte mit diesem Schritt überprüft werden, ob die Doppelbindung für die inhibitorische Wirkung des Moleküls entscheidend ist oder nicht.

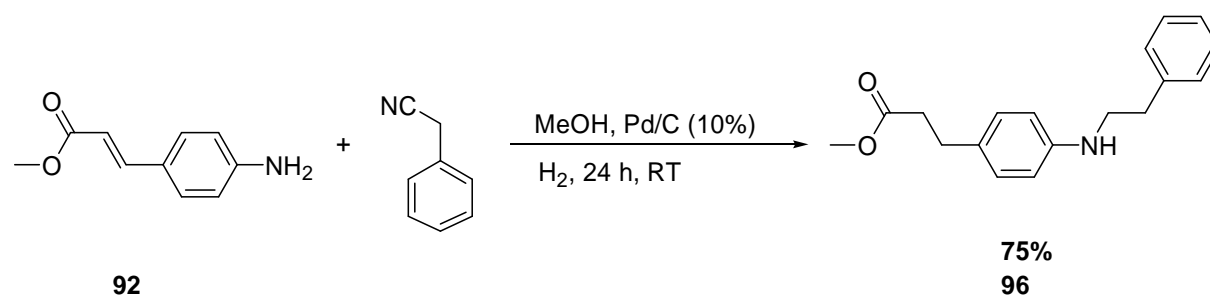


Abb. 72 Hydrierung der Doppelbindung und Einführung der lipophilen Seitenkette in **92** durch Umsetzung mit Benzylcyanid.

Die nachfolgenden Syntheseschritte für die Zimtsäurederivate mit und ohne Doppelbindung sind identisch.

Um die basische Seitenkette einzuführen, wurden zwei unterschiedliche Syntheserouten erprobt. Bei der einen wird **94** über reduktive Aminierung mit dem zuvor hergestellten Boc-Aminoacetaldehyd **96** zur Verbindung **99** umgesetzt (Abb. 73).

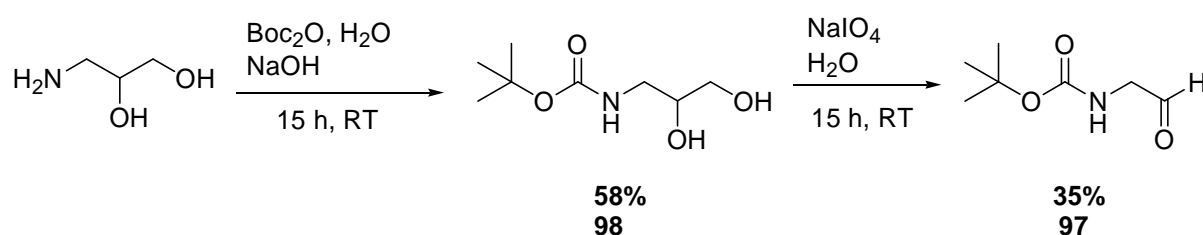


Abb. 73 Synthese von Verbindung **97** durch Umsetzung eines 3-Amino-1,2-diols mit Boc_2O und anschließender Reaktion von **98** mit Natriumperiodat (NaIO_4) zum Aldehyd **97**.

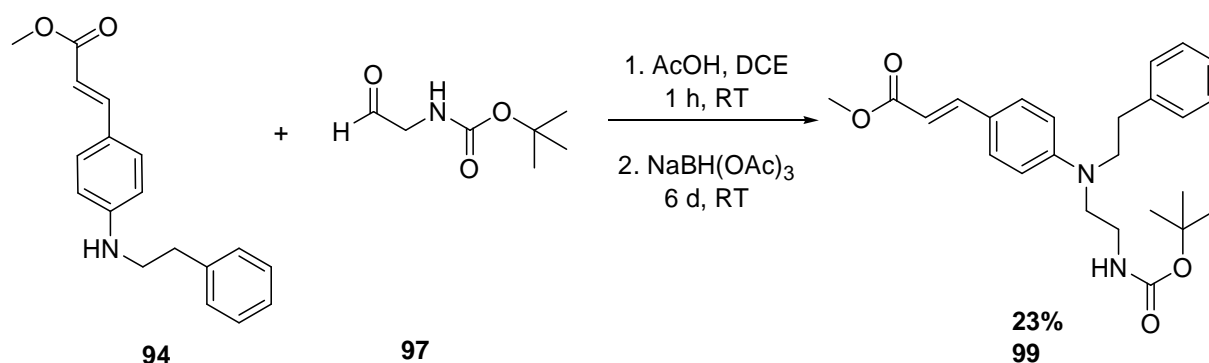


Abb. 73 Syntheschema zur Herstellung von Verbindung **99**.

Zur Synthese des Aldehyds **97** wurde die Aminofunktion in 3-Aminopropan-1,2-diol mit Boc₂O zur Reaktion gebracht und die daraus resultierende, geschützte Zwischenstufe **98** mit Natriumperiodat (NaIO₄) oxidiert. Die folgende reduktive Aminierung zwischen dem Amin **94** und dem Aldehyd **97** lieferte das 4-Aminozimtsäurederivat **99**.

In zwei finalen Schritten wurden sowohl die basische Aminogruppe sowie die metallkoordinierende Carbonsäurefunktion in Molekül **99** entschützt. Dazu wurde die Verbindung **99** mit Kaliumhydroxid (KOH) basisch verseift, bevor in Molekül **100** unter sauren Bedingungen die Boc-Schutzgruppe abgespalten wurde. Die Endstufe **101** wurde als Hydrochlorid isoliert (Abb.74).

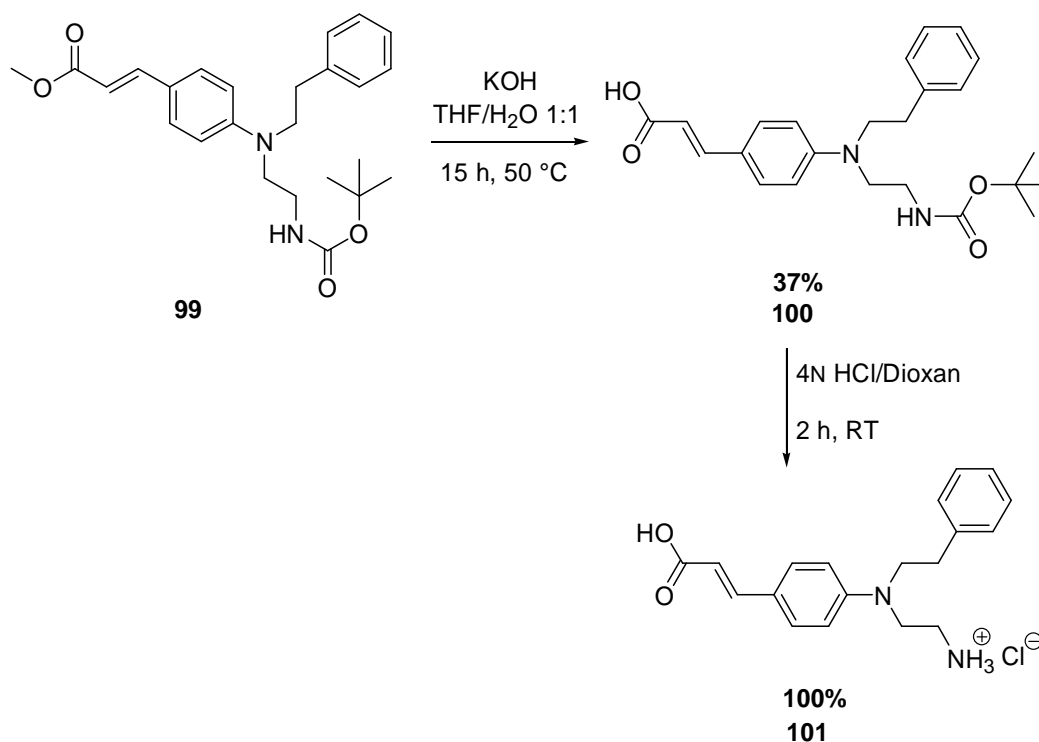


Abb. 74 Reihenfolge bei der Abspaltung der Schutzgruppen in **99** zur Synthese von Verbindung **101**.

Im anderen Fall wurde anstelle des Boc-Aminoacetaldehyd **97** Bromacetonitril in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit dem Zimtsäurederivat **94** umgesetzt. Das Nitril **102** wurde anschließend mit einem literaturbekannten Reduktionssystem^[135] aus Trifluoressigsäure (TFA) und NaBH₄ zur Aminogruppe reduziert. Bei diesem Schritt wurde unbeabsichtigt auch die Doppelbindung in eine Einfachbindung umgewandelt. Durch säureinduzierte Verseifung mit 1N HCl-Lsg. wurde in einem letzten Schritt der Methylester in **103** gespalten, wodurch Verbindung **104** als Hydrochlorid erhalten wurde. (Abb. 75).

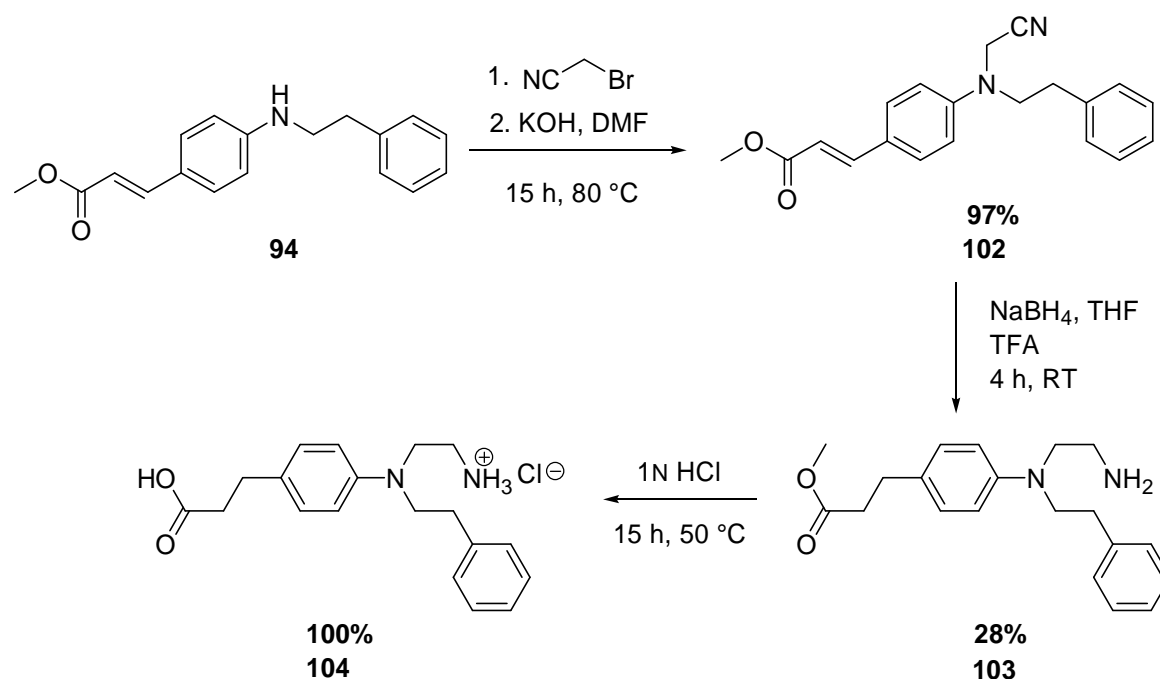


Abb. 75 Reaktionssequenz zur Synthese von Verbindung **104** aus der Vorstufe **94**.

Sowohl Verbindung **101** als auch **104** wurden auf ihre inhibitorische Wirkung gegen die humane Tyrosinase untersucht. Die Testungen lieferten für beide Substanzen K_i-Werte >> 1000 µM. Ähnlich wie bei dem 1,3,4-trisubstituierten Aromaten **51** zeigte die Einführung der Seitenketten keinen Effekt bezüglich einer Steigerung der Hemmaktivität. Das Vorhandensein oder die Abwesenheit einer Doppelbindung scheint außerdem keinen Einfluss auf die Inhibitorstärke zu haben.

Das Homologiemodell lieferte auch für diesen Fall keine Erklärung für die schlechte Hemmung des Enzyms. Daraus ließ sich der Rückschluss ziehen, dass die Substanzen **101** bzw. **104** offensichtlich nicht die durch computergestützte Berechnungen postulierte Lage in der Bindetasche einnehmen und somit nicht die vermuteten Wechselwirkungen mit den Seitenketten der Aminosäuren im aktiven Zentrum aus-

bilden. Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass das entworfene Homologie-modell des Arbeitskreises von Prof. Dr. Klebe nur sehr begrenzt in der Lage ist, Vorhersagen über die Struktur potentieller Inhibitoren zu treffen. Dies bedeutete für die weitere synthetische Arbeit, dass die Aussagen für die zukünftigen Verbindungen kritisch beurteilt werden und ihre postulierte inhibitorische Wirkung als ungewiss angesehen werden musste.

3.2.2.3. Hydroxamsäurederivate der (*E*)-4-Aminozimtsäure

Um die Inhibitorstärke der Zimtsäurederivate zu erhöhen, wurde außerdem versucht, die kupferbindende Gruppe zu derivatisieren. Zum einen sollte ausgehend von der Carbonsäurefunktion in **101** die entsprechende Carbonsäureamidgruppe **105** sowie ein Hydroxamsäurerest **106** eingeführt werden (Abb. 76).

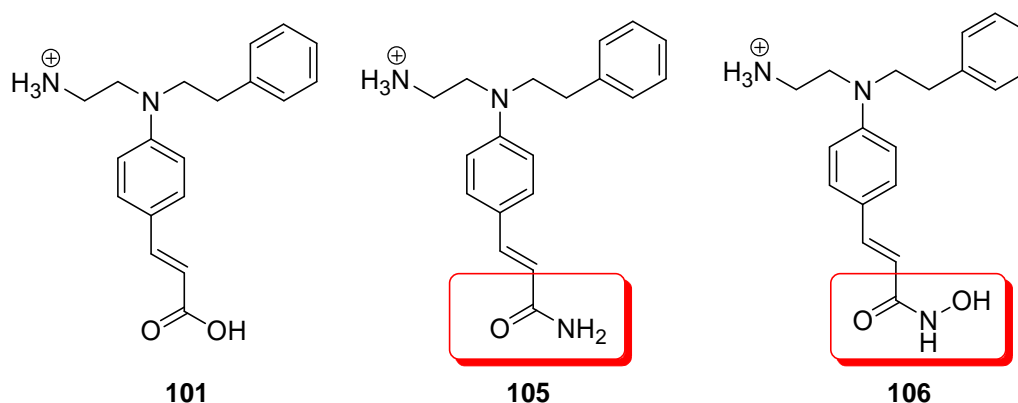


Abb. 76 **Derivate der (*E*)-4-Aminozimtsäure mit unterschiedlich funktionalisierten Kupferchelatoren.**

Ein Teil der Syntheseroute, über die das Carbonsäureamid-Derivates **106** gewonnen werden sollte, ist in Abb. 77 aufgeführt. Zuerst wurde die kommerziell erhältliche (*E*)-4-Nitrozimtsäure (**107**) *in situ* mit Thionylchlorid aktiviert und danach mit Ammoniak zum (*E*)-4-Nitrozimtsäureamid (**108**) umgesetzt. Anschließend Reaktion der Nitrofunktion mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat lieferte das (*E*)-4-Anilinzimtsäureamid (**109**), das in einer reduktiven Aminierung mit Phenylacetaldehyd zu **110** modifiziert wurde (Abb. 77).

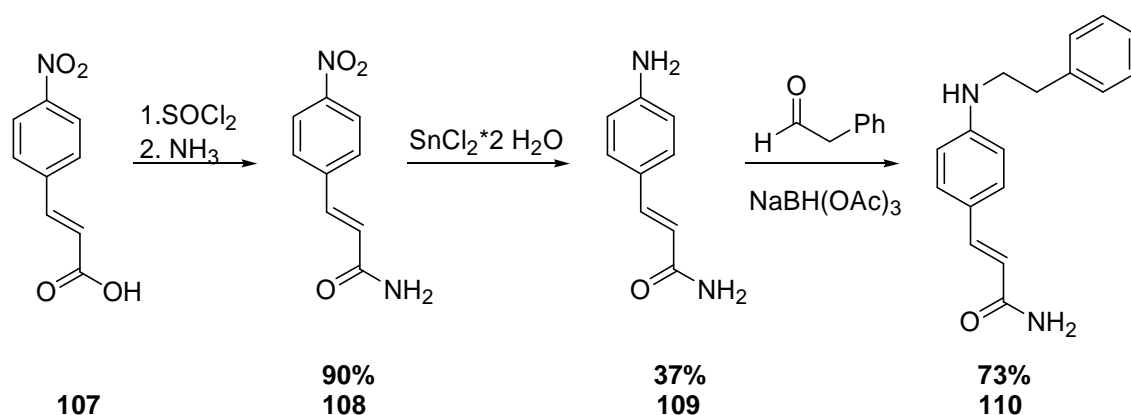


Abb. 77 Synthesesequenz zur Herstellung von Verbindung 110.

Da sich der Schwerpunkt der synthetischen Arbeit auf andere, lukrativere Verbindungen verlagerte, wurde die Synthesesequenz nach Herstellung von Molekül **110** nicht fortgesetzt. Das Derivat der Zimtsäure **110** oder eines seiner Vorläufermoleküle **107-109** wurden nicht an der humanen Tyrosinase getestet.

Parallel zu den Bemühungen das Zimtsäurederivat **105** mit einer Carbonsäureamid-Teilstruktur als kupferbindende Gruppe zu erhalten, wurde versucht einen Hydroxamsäurerest in **103** anstelle der Carbonsäurefunktion einzuführen. Die Verbindung **106** war in diesem Fall die angestrebte Endstufe. Die Synthesesequenz startete ebenfalls mit (E) -4-Nitrozimtsäure (**107**), die *in situ* mit SOCl_2 aktiviert und anschließend mit *O*-Benzylhydroxylamin zu *N*-Benzyloxy-4-nitrozimtsäureamid (**111**) umgesetzt wurde (Abb. 78). Als nächster Schritt war die Umsetzung der Nitrogruppe mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat geplant.

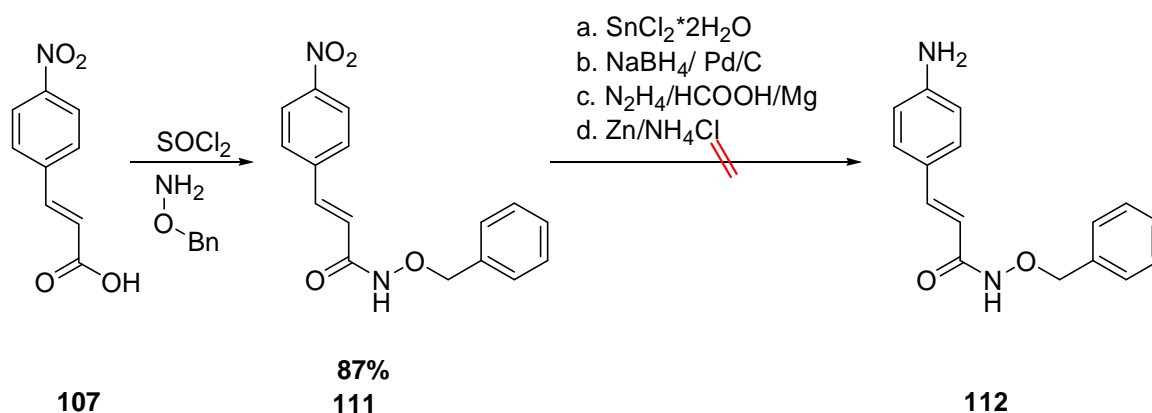


Abb. 78 Versuche zur Herstellung von *N*-Benzyloxy-4-nitrozimtsäureamid (**111**) aus (E) -4-Nitrozimtsäure (**107**).

Trotz umfangreicher Variationen der Reaktionsbedingungen und eingesetzten Reduktionsmitteln gelang es nicht mit den unter Abb. 78 aufgeführten Reagenzien die Nitrogruppe in **111** in ein Amin zu überführen. Da die weitere Optimierung der Synthese als zu aufwendig und nicht zielführend angesehen wurde, wurde die Route an dieser Stelle abgebrochen. Stattdessen wurde bei der Zwischenstufe **112** durch Hydrierung zum einen die Benzylgruppe abgespalten als auch die Nitrofunktion reduziert (Abb. 79).

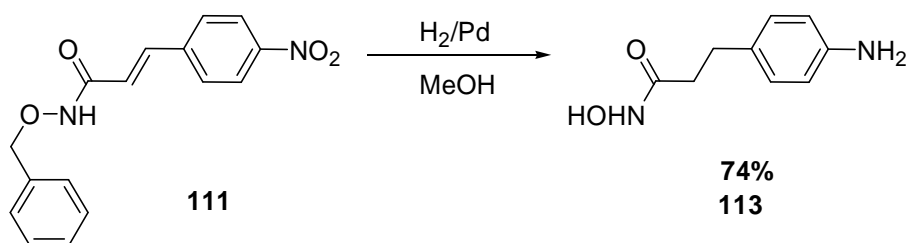


Abb. 79 Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe unter gleichzeitiger Reduktion der Nitrogruppe zum Amin unter Gewinnung von Verbindung **113**.

Das auf diese Weise erhaltene 3-(4-Aminophenyl)-*N*-hydroxypropanamid (**113**) wurde auf seine Wirkung gegen die humane Tyrosinase getestet. Für die Substanz liegen keine K_i -Werte vor. Stattdessen wurde nur die prozentuale Hemmung des Enzyms bei verschiedenen Konzentrationen der Verbindung bestimmt, wobei eine 40%iger Hemmung bei einer Konzentration von 1000 μM bestimmt. Anhand dieses Ergebnisses ließen sich keine Aussagen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen herleiten. Es konnte lediglich gezeigt werden, dass die Einführung eines Hydroxamsäurerestes zu keiner deutlichen Steigerung der Inhibitorstärke führt.

3.3. 1,3,5-Trisubstituierte Aromaten

Bei dieser Substanzklasse befinden sich die funktionellen Gruppen in der 1,3 und 5-Position des zentralen, aromatischen Bausteins. Verschiedene Substanzen aus dieser Verbindungsklasse sind Abb. 80 dargestellt.

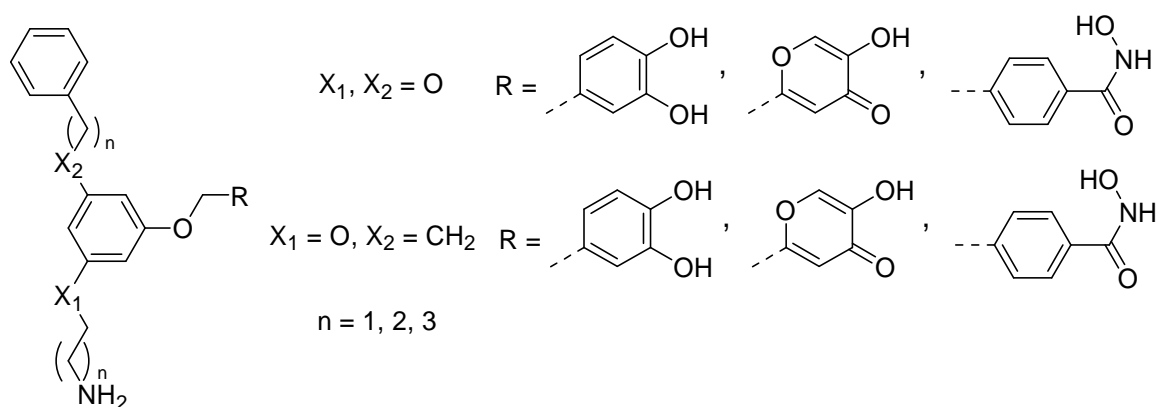


Abb. 80 **Verschiedene Derivate aus der Substanzklasse der 1,3,5-trisubstituierten Aromaten.**

Wie auch bei den vorherigen beiden Verbindungsklassen konzentrierten sich die Strukturvariationen auf den Metallanker, um auf diese Weise die Wechselwirkung mit dem Kupferzentrum zu optimieren. Die lipophile, aromatische Seitenkette sollte entweder über eine Etherbindung mit dem Aromaten oder über eine metallkatalysierte Kupplung unter Bildung einer C-C-Bindung mit dem Zentralaromat verknüpft werden. Das gleiche Konzept sollte für die basische Seitenkette angewendet werden. Die zuerst ausgewählte Verbindung **114** dieser Reihe besaß die folgende Struktur und lässt sich retrosynthetisch wie folgt zerlegen (Abb. 81).

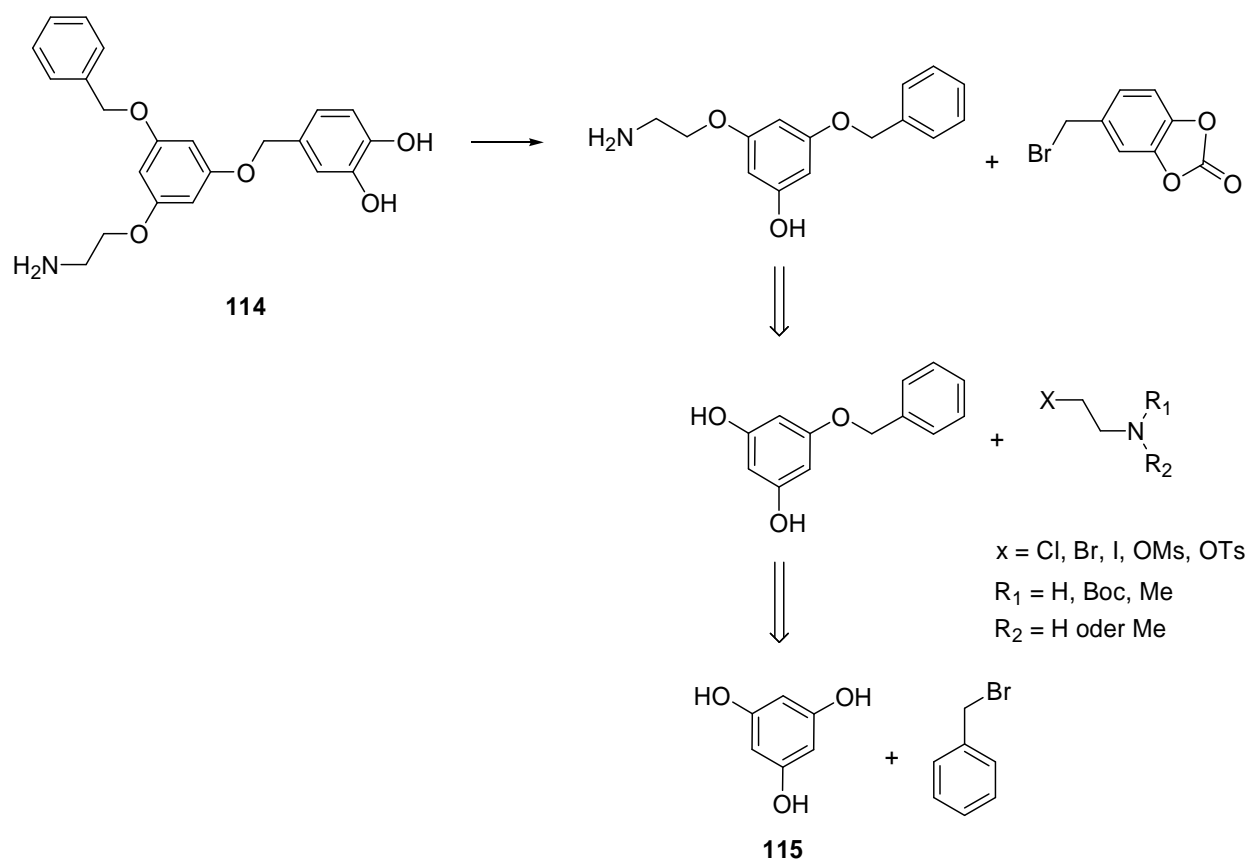


Abb. 81 Retrosynthetische Zerlegung des 1,3,5-trisubstituierten Aromaten **114** in seine Ausgangsverbindungen.

Wie aus der Abb. 81 erkennbar, ist das Edukt, mit dem die Synthese begonnen wurde, das 1,3,5-Trihydroxybenzol (**115**), welches den Trivialnamen Phloroglucinol trägt. Bei Molekül **115** handelt es sich um eine Substanz, die häufig in der Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen sowie auch von Sprengstoffen eingesetzt wird. Das Molekül existiert in zwei verschiedenen, miteinander im Gleichgewicht stehenden tautomeren Formen, von denen die eine phenolartige Struktur hat und die andere einen ketonähnlichen Charakter hat. Die Ketoform, das 1,3,5-Cyclohexantrion (**116**), ist auch unter dem Namen Phloroglucin bekannt (Abb. 82).

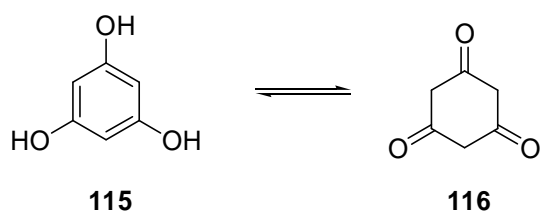


Abb. 82 Die tautomeren Formen von Phloroglucinol (**115**).

Um die gewünschte Endstufe **117** zu erhalten, wurde analog einer Vorschrift von Huang *et al.* Phloroglucinol mit Benzylbromid verknüpft. Obwohl das Produkt aufgrund von unerwünschter zwei- bzw. dreifach Alkylierungen nur in geringerer Ausbeute isoliert werden konnte, ließ sich die Reaktion gut durchführen (Abb. 83).

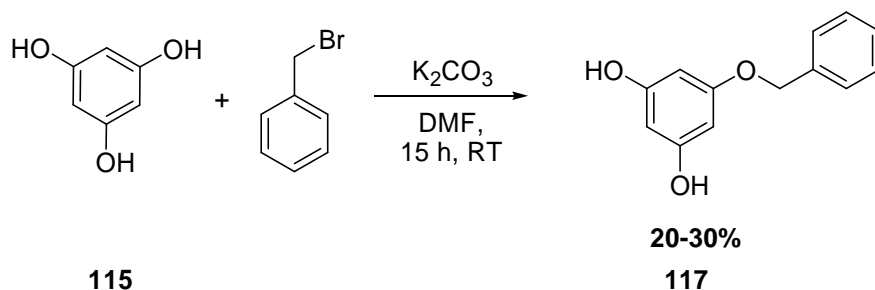


Abb. 83 Alkylierung von Phloroglucinol (**115**) mit Benzylbromid.

Als experimentelle Herausforderung gestaltete sich die Einführung der basischen Seitenkette. Der ursprüngliche Ansatz, sie über literaturbekannte nukleophile Substitutionsreaktion mit der phenolischen OH-Gruppe zu verknüpfen, war nicht erfolgreich. Die erste Verbindung, die mit **117** in einer nukleophilen Substitution reagieren sollte, war der 2-(Bromethyl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**118**). Trotz zahlreicher Variationen der Reaktionsparameter (Zeit, Temperatur, Base) sowie der Austausch der Abgangsgruppe in **118** gegen Iod (Abb. 84) konnte die gewünschte Zwischenstufe **119** nicht synthetisiert werden (Abb. 85). Die von 3-Hydroxypropyl-*tert*-butylcarbammat (**124**) ausgehenden synthetisierten Reaktionspartner **120** und **121** enthielten Mesylat oder Tosylat als Abgangsgruppe (Abb. 86).

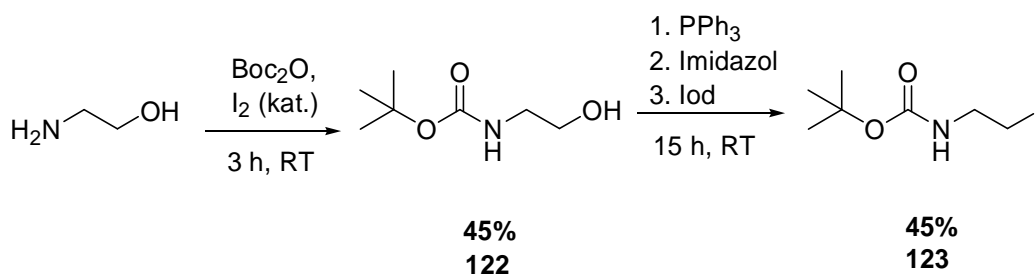


Abb. 84 Einführung von Iod als Abgangsgruppe in 2-Hydroxyethyl-*tert*-butylcarbammat (**123**).

Kommerziell erhältliches 2-Aminoethanol wurde mit Boc_2O zur Reaktion gebracht. Danach wurde durch Zugabe von Triphenylphosphin, Imidazol als Base und Iod in elementarer Form die OH-Gruppe gegen Iodid ausgetauscht.

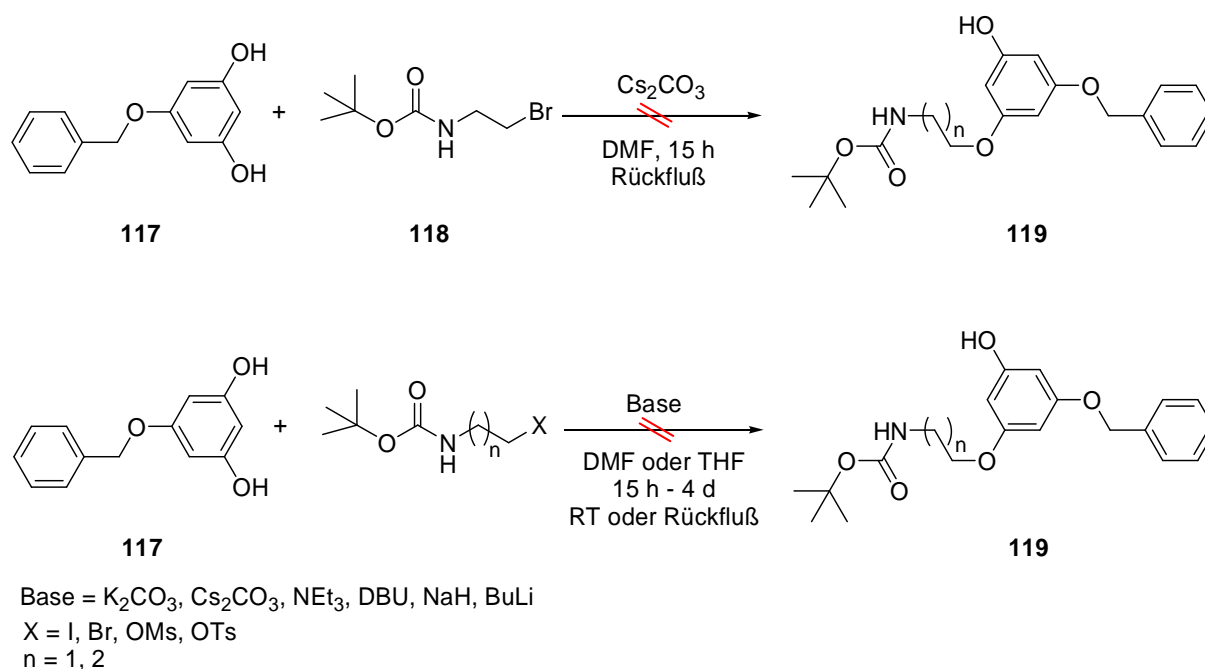


Abb. 85 Versuche zur Einführung einer basischen Seitenkette in 5-Benzyloxybenzen-1,3-diol (**117**).

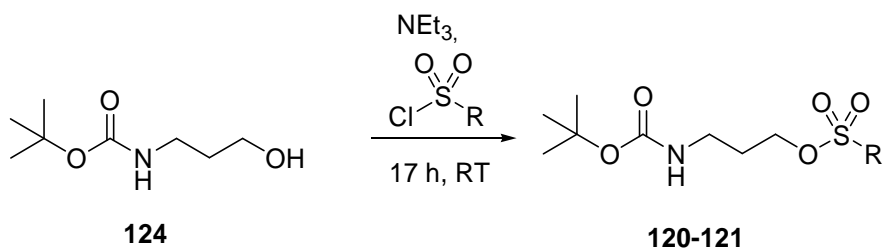


Abb. 86 Umsetzung von 3-Hydroxypropyl-*tert*-butylcarbamate (**124**) mit Mesylat oder Tosylat.

Tab. 8 Erzielte Ausbeuten für die Umsetzung von **124** mit Mesylat oder Tosylat.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Methyl	120	50%
2	Tolyl	121	31%

Bei den verwendeten Basen wurde in ersten Ansätzen immer auf K_2CO_3 zurückgegriffen (Abb. 85). Da durch Kontrolle mittels DC nie ein Umsatz zwischen den beiden Reaktanden zu beobachten war, wurde zuerst vermutet, dass der Grund hierfür die

nicht ausreichende Deprotonierung der phenolischen OH-Gruppe sein könnte. Die Stärke der Base wurde daraufhin sukzessiv erhöht. Selbst bei der Verwendung von Butyllithium (BuLi), welches das Gleichgewicht auf die Seite der vollständig deprotonierten Form von **115** verschieben müsste, konnte kein Ether gebildet werden. Dies führte zu dem Schluss, dass die ausbleibende Produktbildung entweder auf die nicht ausreichende Nukleophilie der phenolischen OH-Gruppe zurückzuführen ist oder andere, reaktivere Reagenzien verwendet werden müsste.

Zur Einführung von strukturell veränderte, basische Seitenketten wurden Derivate (Abb. 87) des kommerziell erhältlichen 2-(Chlormethyl)dimethylamin (**125**) verwendet, die sich leicht und schnell herstellen ließen.

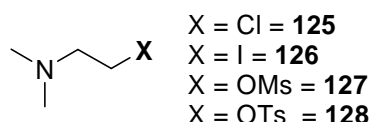


Abb. 87 Die verwendeten Derivate **126-128**, die strukturell an Verbindung **125** orientieren.

Darüberhinaus wurde statt des mono-benzylgeschützten Moleküls **117** auch Phloroglucinol (**115**) als Edukt verwendet, welches kommerziell erhältlich ist und nicht unter größerem Arbeitsaufwand hergestellt werden musste. Auf diese Weise sollte außerdem überprüft werden, ob die vorherigen experimentellen Misserfolge daraus resultieren, dass der Aromat **117** wegen der substituierten Benzylgruppe nicht mehr ausreichend nukleophil ist oder ob generell andere Methoden gefunden werden müssen, um aminhaltige Seitenketten einzuführen. Obwohl auch die Kupplung der Derivate **125-128** mehrfach versucht wurde, konnte das gesuchte Produkt **129** trotz häufig variierten Reaktionsbedingungen nicht isoliert werden (Abb. 88).

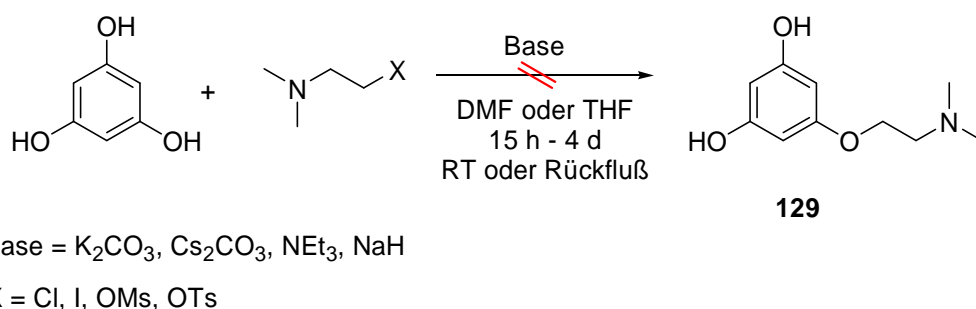


Abb. 88 Eingesetzte Reagenzien und Base bei der versuchten Einführung einer basischen Seitenkette in das unsubstituierte Phloroglucinol (**115**).

Aufgrund dieser negativen Erfahrungen wurden alternative Reaktionspfade beschritten, um die basische Seitenkette einzuführen. Eine dieser Alternativen war, das Phloroglucinol (**115**) mit Bromacetonitril zu substituieren und zu einem späteren Zeitpunkt die Nitrilfunktion selektiv zur Aminogruppe zu reduzieren. Ein Vorteil dieser Route ist, dass die Halogenacetonitrile deutlich reaktiver sind als die Verbindungen **118**, **120-121**, **123** sowie **125-128**. Darüberhinaus verkürzt und erleichtert es die Synthese, dass die beiden Edukte, Phloroglucinol (**115**) und Bromacetonitril, kommerziell erhältlich sind. Die Reaktion wurde analog einer literaturbekannten Vorschrift durchgeführt und lieferte das gewünschte Produkt, (3,5-Dihydroxyphenoxy)acetonitril (**129**), in Ausbeuten von 39% (Abb. 89). Die moderate Ausbeute ist ähnlich wie bei **117** damit begründet, dass eine zwei- bzw. dreifache Substitution des Aromaten stattfindet.

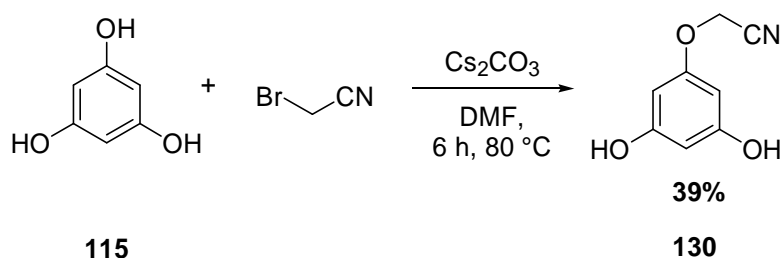


Abb. 89 Alkylierung von Phloroglucinol (**115**) mit Bromacetonitril.

Bevor das Nitril **130** mittels geeigneten Methoden zur Aminofunktion reduziert werden sollte, mussten zuerst die anderen beiden phenolischen OH-Gruppen substituiert werden. Würde die Reduktion bereits zu einem früheren Zeitpunkt stattfinden, würden sich bei der Reinigung des Rohproduktes Probleme mit der nukleophilen Aminofunktion ergeben.

Zunächst sollte nun eine der Hydroxylfunktionen von **130** in einer nukleophilen Substitution mit Benzylbromid zur Reaktion gebracht werden, um (3-Benzoyloxy-5-hydroxyphenoxy)acetonitril (**131**) zu erhalten. Leider lieferte dieser Weg sehr geringe Ausbeuten von unter 10% (Abb. 90).

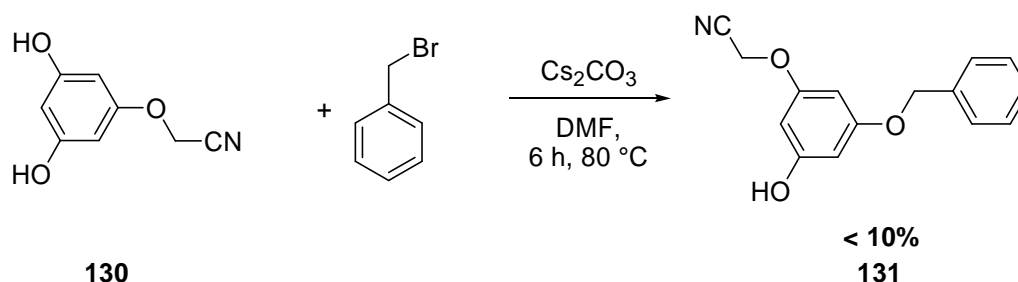


Abb. 90 **Synthese von Verbindung 131 durch Alkylierung von 130 mit Benzylbromid.**

Zur Optimierung der Ausbeuten wurde deshalb der umgekehrte Weg gewählt, der deutlich größere Mengen an Produkt lieferte und sich als Methode der Wahl etablierte (Abb. 91).

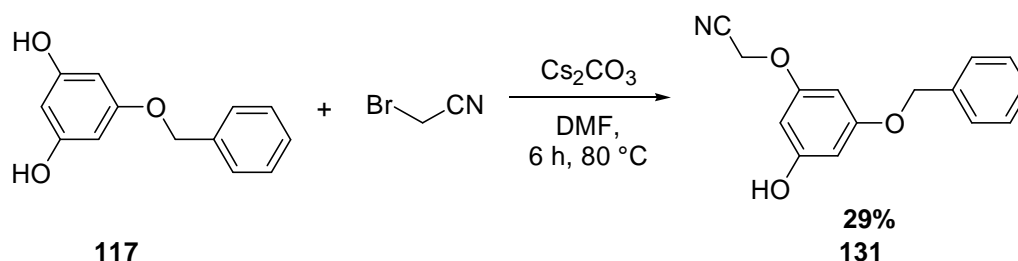


Abb. 91 **Alternative Syntheseroute zur Herstellung von (3-Benzoyloxy-5-hydroxyphen-oxo)acetonitril (131).**

Die Reduktion des Nitrils **131** zum entsprechenden Amin erbrachte mit dem zuvor bereits erfolgreich verwendeten Reduktionssystem aus NaBH_4 und TFA nicht den gewünschten Erfolg. Da sich die Route als unerwartet schwierig gestaltete und anders strukturierte Verbindungen in den Vordergrund der synthetischen Arbeit rückten, wurden die Bemühungen an dieser Stelle abgebrochen.

Obwohl Phloroglucinol **115** dank seiner drei Hydroxylfunktionen ein multifunktionales Edukt ist, scheint es für nukleophile Substitutionsreaktionen nur bedingt geeignet zu sein, da seine Nukleophilie durch Monosubstitution stark vermindert wird und nachfolgende nukleophile Substitutionsreaktionen nur schwer ablaufen. Darüberhinaus unterscheiden sich seine funktionellen Gruppen nicht in ihrer Reaktivität, so dass es zu bereits erwähnten Mehrfachalkylierungen kommen kann.

Parallel zur Synthese der Phloroglucinol-Derivate wurde eine Reaktionssequenz verfolgt, mit der Verbindungen hergestellt werden sollten, bei denen die lipophile Seitenkette nicht über eine Etherbindung mit dem zentralen Aromaten verknüpft ist, sondern stattdessen über eine C-C-Einfachbindung (Abb. 80). Eine effiziente Metho-

de für diese Art der Bindungsknüpfung stellt wieder die Palladium-katalysierte Sonogashira-Kupplung dar, deren Edukte hier das 5-Brom-1,3-dimethoxybenzol (**132**) und Phenylacetylen waren (Abb. 93).

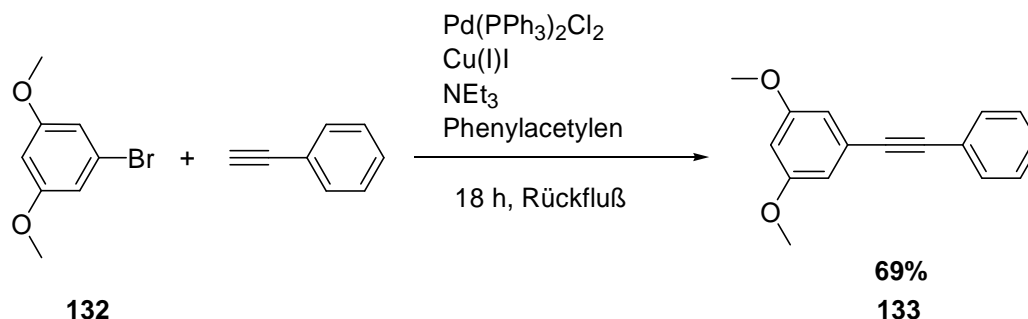


Abb. 93 Sonogashira-Kupplung zur Synthese von **133** aus den Edukten **132** und dem endständigen Alkin, Phenylacetylen.

Danach wurde die Dreifachbindung im 1,3-Dimethoxy-5-(2-phenylethynyl)benzen (**133**) durch Hydrierung in eine Einfachbindung umgewandelt, bevor 1,3-Dimethoxy-5-phenethylbenzen (**134**) mit Bortribromid (BBr_3) zur Reaktion gebracht wurde, um die beiden Methylgruppen zu entfernen (Abb. 94).

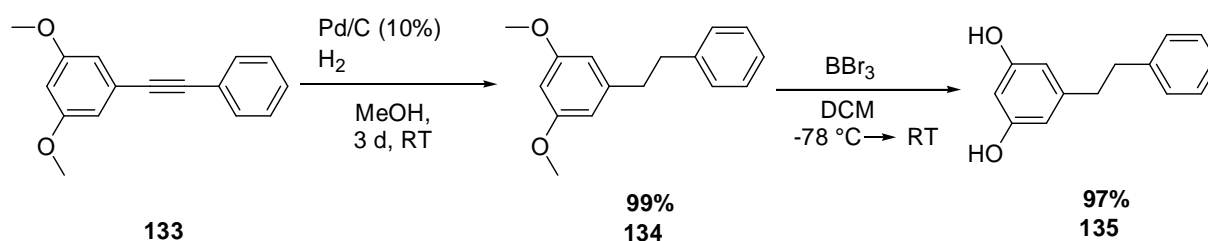


Abb. 94 Reaktionsfolge zur Synthese von 1,3-Dihydroxy-5-phenethylbenzen (**135**).

Anschließend wurde eine der OH-Gruppe in **135** wieder mit Bromacetonitril alkyliert (Abb. 95). Der Vorteil der so entstehenden Zwischenstufe **136** ist, dass die Nitrilfunktion durch Hydrierung zum Amin transformiert werden kann, ohne gleichzeitig die Benzylgruppe abzuspalten wie beispielsweise bei Verbindung **130**.

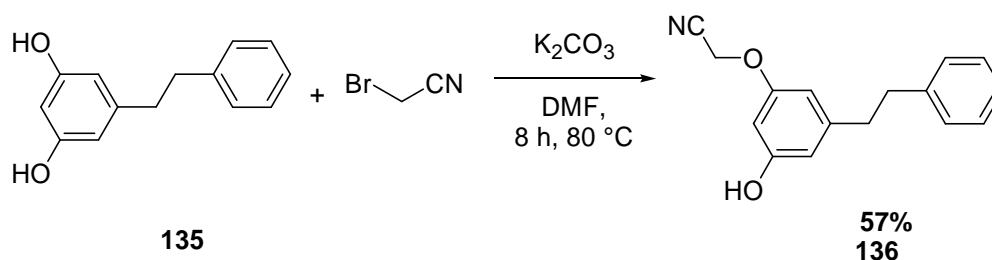


Abb. 95 Alkylierung von Verbindung **135** mit Bromacetonitril.

Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde **135** am Ende in Ausbeuten von 57% isoliert. Jedoch verläuft die Monoalkylierung auch in diesem Fall nicht selektiv und das dialkyliertes Nebenprodukt entsteht in größerer Ausbeute. Da der Schwerpunkt der synthetischen Arbeit sich wie bereits erwähnt auf anderen Substanzklassen konzentrierte, wurde der abschließende Reduktionsschritt mittels Hydrierung nicht mehr durchgeführt.

3.3.1. Synthese ausgehend von Derivaten des Phloroglucinol

Um die Probleme der Mehrfachsubstitution bei Phloroglucinol (**115**) wenigstens teilweise zu umgehen, wurden zwei neue Substanzen als Ausgangspunkt der Synthesen gewählt. Diese ähneln Verbindung **115** strukturell, unterscheiden sich von ihr aber dadurch, dass eine der OH-Gruppe gegen eine andere funktionelle Gruppe ausgetauscht wurde. Bei den Verbindungen handelt es sich um 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**137**) und 3,5-Dimethoxyanilin (**138**).

3.3.1.1. Synthese ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure

Nachdem in einem ersten Schritt die freie Carbonsäurefunktion von **137** mit Methanol verestert worden war, wurde als nächstes die lipophile, aromatische Seitenkette eingeführt. Zu diesem Zweck wurde der 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**139**) mit Benzylbromid zur Reaktion gebracht. Ein anderes Mal wurde Phenylethylbromid als Reaktionspartner eingesetzt, um die Seitenkette um eine Methyleneinheit zu verlängern (Abb. 96).

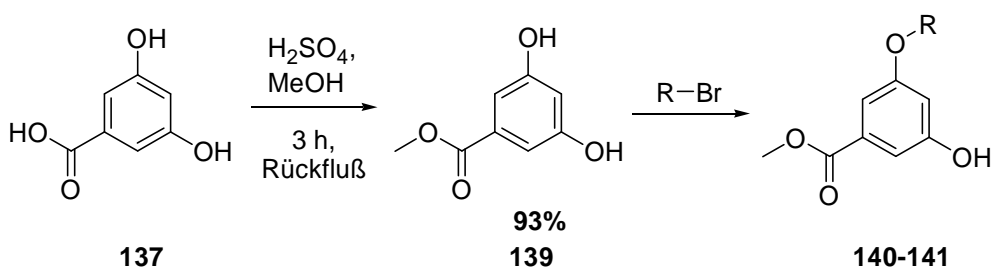
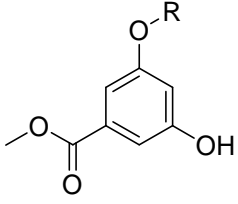


Abb. 96 Umsetzung von 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (139) in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit Benzylbromid oder Phenylethylbromid.

Tab. 9 Erzielte Ausbeuten bei der Alkylierung von Verbindung 139.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Benzyl	140	19%
2	Phenylethyl	141	13%

Die Verbindung **140** wiederum diente erneut als Edukt, um die Zwischenstufe **142** zu gewinnen. Diese trägt zwar zwei OH-Gruppen, die sich jedoch in ihrer Reaktivität deutlich voneinander unterscheiden und so selektiv zur Reaktion gebracht werden konnten (Abb. 97).

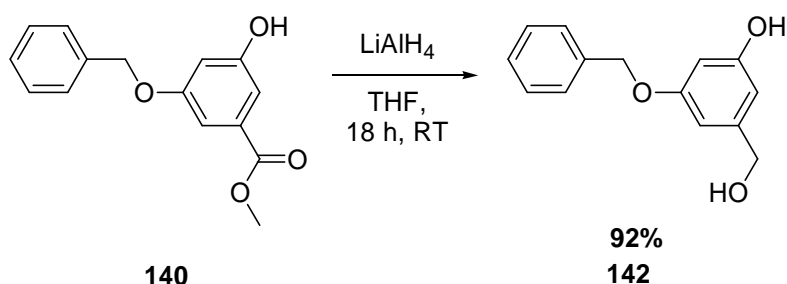


Abb. 97 Reduktion der Carbonsäurefunktion in Molekül 140 mit LiAlH_4 .

In nächsten Schritten sollte **142** mit 2-(Bromethyl)carbamidsäure-*tert*-butylester (**118**) umgesetzt werden. Als Basen wurden sowohl Natriumhydrid (NaH) als auch BuLi verwendet. Da sich kein Ether zwischen der alkoholischen OH-Gruppe und der

Bromverbindung **118** bildete, wurden die Versuche an dieser Stelle eingestellt und die Optimierung der Reaktionsbedingungen auf einen späteren Zeitpunkt verschoben. Im Rahmen der Doktorarbeit wurde dieser Reaktionsweg jedoch nicht mehr zu Ende geführt. Der nächste Syntheseschritt gleicht dem ist, der nach Gewinnung von (3-Benzyloxy-5-hydroxyphenoxy)acetonitril **130** folgt (Abb. 98). Weitere synthetische Arbeiten an der Zwischenstufe **143** wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht unternommen.

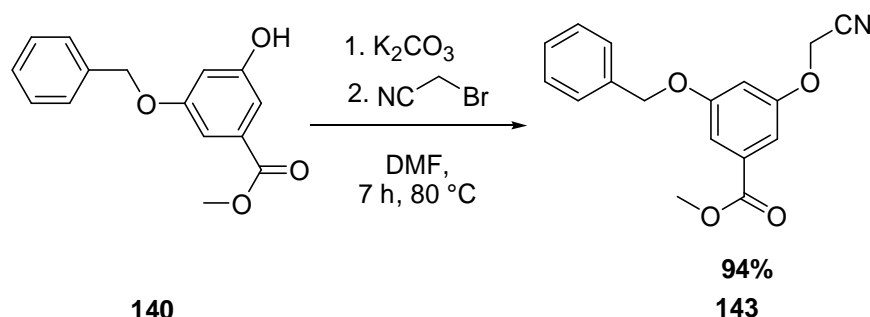


Abb. 98 **Synthese von Verbindung 143, indem Verbindung 140 mit Bromacetonitril substituiert wurde.**

Über die bereits beschriebenen Synthesen hinaus, wurden erste Bemühungen unternommen metallbindende Gruppen über eine nukleophile Substitutionsreaktion in das Molekül **140** einzufügen. Als Testverbindung bot sich ein Derivat der Kojisäure an, Toluol-4-sulfonsäure-5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyran-2-yl-methylester (**144**). Dieses Kojisäurederivate **144** wurde in einem parallel verlaufenden Projekt durch die Umsetzung von benzylgeschützter Kojisäure (**145**) mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid gewonnen. Die Synthese von **144** und **145** wird in Kapitel 3.4.2 detaillierter beschrieben. Die erfolgreiche Reaktion lieferte eine Ausbeute von 16% für Verbindung **146** und ist noch hinsichtlich ihrer Reaktionsbedingungen optimierungsbedürftig. Darüberhinaus muss die Benzylschutzgruppe in der Kojisäure-Partialstruktur gegen eine andere Schutzgruppe ausgetauscht werden, da bei der hydrogenolytischen Abspaltung die erwünschte Benzylgruppe am aromatischen Ring ebenfalls entfernt werden würde (Abb. 99).

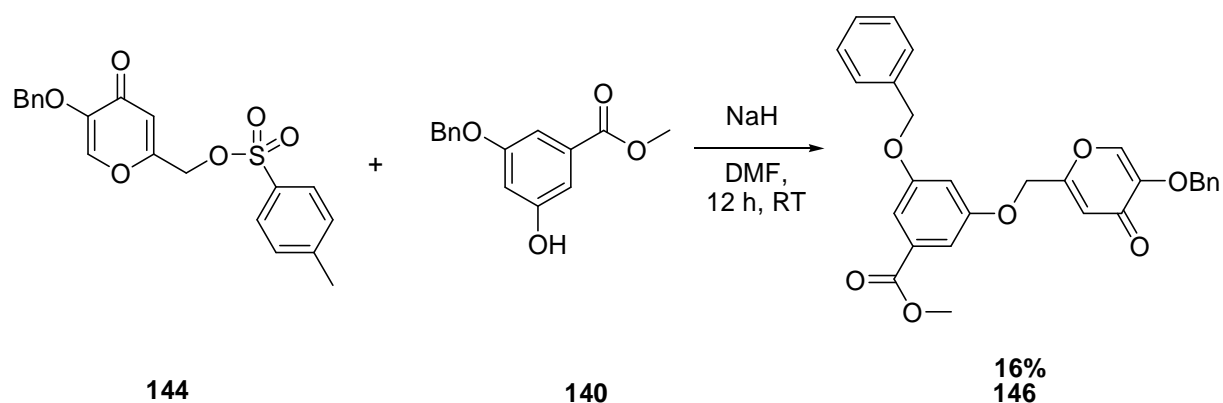


Abb. 99 Variation der kupferbindenden Gruppe durch Einführung von Kojisäurederivat **144** in den mono-benzylsubstituierten 3,5-Dihydroxybezoessäuremethylester (**140**).

3.3.1.2. Synthese ausgehend von 3,5-Dimethoxyanilin

Die freie Aminofunktion von 3,5-Dimethoxyanilin (**138**) wurde als Position gewählt, um die basische Seitenketten in das Molekül einzuführen. Da hier eine freie Aminofunktion funktionalisiert werden sollte, bot sich eine Kupplung unter Ausbildung einer Amidbindung an. Als Reaktionspartner wurde *Tert*-butyloxycarbonylglycin gewählt. Obwohl bei der Bildung von Amiden häufig auf die Umsetzung von Aminen mit zuvor erzeugten Carbonsäurechloriden zurückgegriffen wird, wurde in diesem Fall auf eine derartige Vorgehensweise verzichtet. Der Grund ist, dass die Boc-Schutzgruppe den sauren Bedingungen bei der Generierung des Säurechlorids mit beispielsweise Thionylchlorid nicht standgehalten hätte. Stattdessen wurde auf eine in der Peptidchemie etablierte Methode zurückgegriffen, bei der die freie Carbonsäure mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu einem sogenannten „O-Acylisoharnstoff“ umgesetzt wird (Abb. 100). Dieser aktivierte Aminoester hat den Vorteil, dass er über eine gute RO⁻ Abgangsgruppe verfügt und der Carbonylkohlenstoff der Carbonsäurefunktion leicht vom nukleophilen Stickstoffatom des Anilinderivates **138** angegriffen werden kann. Darüberhinaus wird das Gleichgewicht der Reaktion auf die Produktseite verschoben, da sich als Abgangsgruppe der sehr stabile Dicyclohexylharnstoff bildet.

Nachdem die Umsetzung von 3,5-Dimethoxyanilin (**138**) mit dem geschützten Glycin (Abb. 100) erfolgreich durchgeführt worden war, gelang die planmäßige vorgesehene Freisetzung der Hydroxylfunktionen in **147** mit Hilfe von Lewisäuren (AlCl₃ oder BBr₃) nicht, da die Boc-Schutzgruppen und wahrscheinlich auch die Amidbindung unter den stark sauren Reaktionsbedingungen gespalten wurde. Andere Methoden

zur Demethylierung, die Reagenzien wie Natriumthioethanol (NaSEt) oder Lithiumdiphenylphosphin (LiPPh₂) verwenden, wurden untersucht, führten aber nicht zu dem gewünschten Erfolg (Abb. 101).

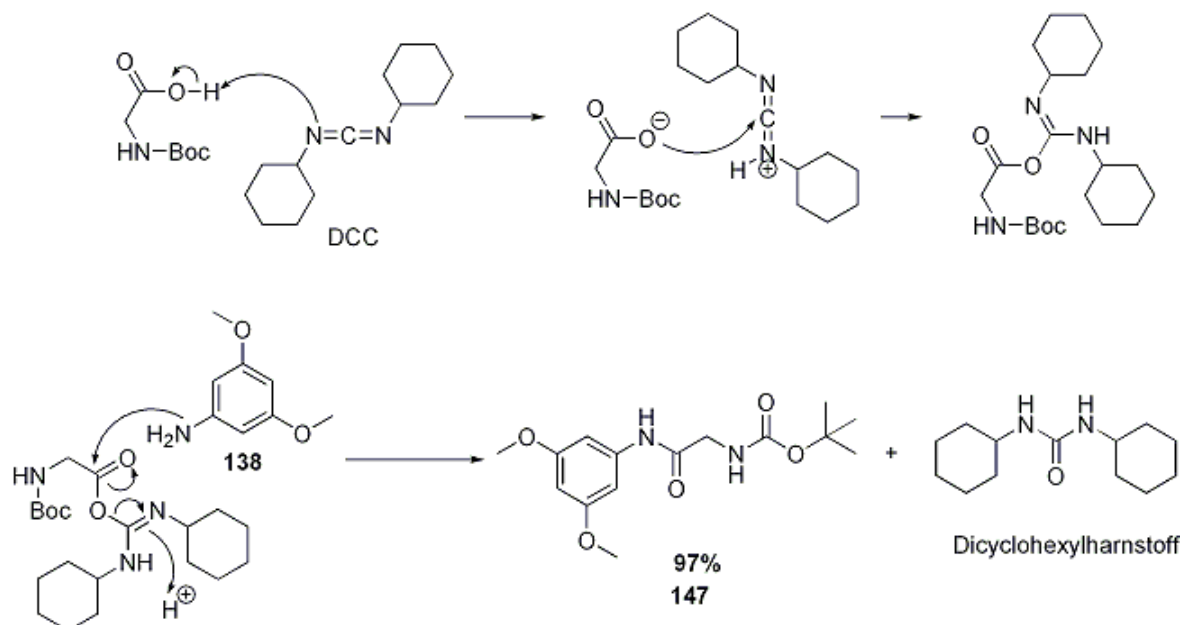


Abb. 100 Kupplung von *Tert*-butyloxycarbonylglycin und 3,5-Dimethoxyanilin (138) unter Aktivierung mit DCC.

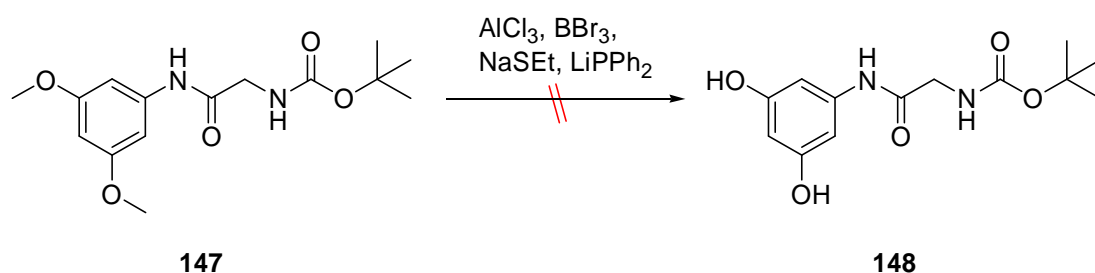


Abb. 101 Versuche zur Demethylierung von Verbindung 147 mit den gängigen Lewis-säuren und anderen für diesen Zweck verwendete Reagenzien.

Um Verbindung 148 doch noch zu erhalten, wurde stattdessen das ungeschützte, kommerziell erhältliche 3,5-Dihydroxyanilin (139) mit dem *Tert*-butyloxycarbonylglycin unter den gleichen Bedingungen, wie in Abb. 100 dargestellt, gekuppelt. Die Reaktion lieferte mit nur 31% isoliertem Produkt (150) zwar deutlich schlechtere Ausbeuten,

dafür waren aber die beiden phenolischen OH-Gruppen unsubstituiert und konnte direkt danach mit Benzylbromid funktionalisiert werden (Abb. 102).

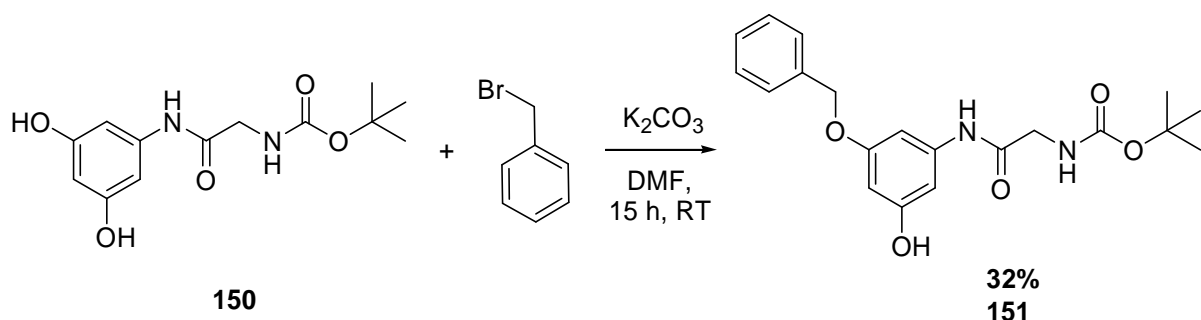


Abb. 102 Syntheschema zur Herstellung von Verbindung **151** durch Umsetzung von Molekül **150** mit Benzylbromid.

Der vorletzte Schritt, die Einführung des Metallankers, wurde mit Verbindung **151** nicht mehr versucht. Das Projekt wurde an dieser Stelle hinsichtlich aller 1,3,5-trisubstituierten Benzolderivate beendet, da die Aussichten, einen geeigneten Wirkstoffkandidaten in dieser Substanzklasse zu finden, als gering eingestuft wurden. Von den Verbindungen aus der Substanzklasse der 1,3,5-substituierten Aromaten wurde keine an der humanen Tyrosinase getestet.

3.3.2. Derivate von Rucinol und 4-Hexylresorcinol

Da die Anwesenheit lipophiler oder basischer Seitenketten weder bei den Endstufen der 1,3,4-trisubstituierten Aromaten noch bei den Derivaten der (*E*)-4-Aminozimtsäure (**78**) zu einem potenten Inhibitor geführt haben, orientierten sich die zukünftig zu synthetisierenden Verbindungen strukturell an bereits bekannten Hemmstoffen für die humane Tyrosinase.

Zu den wirksamsten Inhibitoren der Tyrosinase zählen die aus Pflanzen extrahierten oder synthetisch gewonnenen Derivate des Resorcinols (**17**). Während für Rucinol (4-Butylresorcinol) (**18**) und 4-Hexylresorcinol (**19**) die Hemmung am Pilzenzym ausführlich untersucht worden ist, existieren in der Literatur kaum Studien, die kinetische Untersuchungen zur Inhibition des humanen Enzyms enthalten. Im Rahmen der Doktorarbeit von Petra Cordes (AG Prof. Dr. Klaus-Heinrich Röhme, FB Medizin, Philipps-Universität Marburg) wurden Rucinol (**18**) und 4-Hexylresorcinol (**19**) kommerziell erworben, um ihre in der Literatur noch nicht beschriebenen Inhibitionseigenschaften

gegen die humane Tyrosinase studieren zu können. Um Reaktionsbedingungen zu etablieren, unter denen Derivate von **17** oder **19** synthetisiert werden können, wurden erste Versuche unternommen, um 4-Hexylresorcinol (**19**) selber herzustellen. Die Syntheserouten zur Gewinnung weiterer Resorcinol-Derivate, bei denen beispielsweise die Positionen der beiden OH-Gruppen beliebig variiert werden kann oder die eine Doppelbindung in ihrer aliphatischen Seitenkette besitzen, wären der für Verbindung **19** vergleichbar.

Zusätzlich sollte eine Serie von Estern (Abb. 103) hergestellt werden, die in ihrer Struktur Rucinol (**18**) oder Verbindung **19** vergleichbar sind, aber synthetisch leichter zugänglich und strukturell einfacher zu variieren wirken.

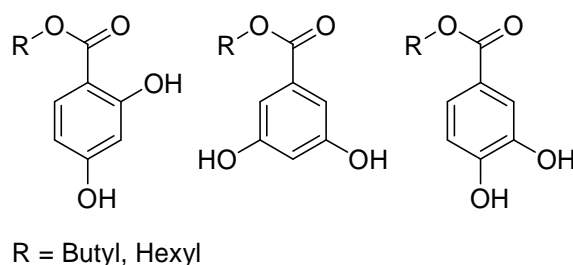


Abb. 103 Allgemeine Strukturen der Ester, die in der Länge ihre aliphatischen Seitenketten an den Resorcinol-Derivaten **18** und **19** orientieren.

Es sollte untersucht werden, ob die in unterschiedlichen Positionen platzierte Carbonylfunktion der Estergruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der potentiellen Inhibitoren hat. Inwieweit die unterschiedliche Anordnung der beiden Hydroxylgruppen zueinander einen Einfluss auf die Wechselwirkung mit dem Kupferzentrum des Enzyms hat, sollte ebenfalls herausgefunden werden. Ein exemplarisches Docking, dessen Ergebnis in Abb. 104 gezeigt wird, wurde für den 3,4-Dihydroxybenzoesäurebutylester (**152**) durchgeführt und lässt eine inhibitorische Aktivität dieser Verbindung vermuten.

Über Ester mit unterschiedlich langen aliphatischen Resten gibt es ebenfalls viele Untersuchungen an der Pilztyrosinase, an welcher starke Hemmungen mit IC_{50} -Werten unter $1\ \mu M$ ^[136] beschrieben werden. Durch Messung ihrer Hemmstärke an der menschlichen Tyrosinase sollte außerdem ermittelt werden, inwiefern das Pilzenzym als Modell für Inhibitorstudien herangezogen werden kann. Darüberhinaus sollte erneut die Tauglichkeit des im Arbeitskreis Klebe entworfenen Homologiemodell für die Vorhersagen von Struktur-Wirkungs-Beziehungen validiert werden.

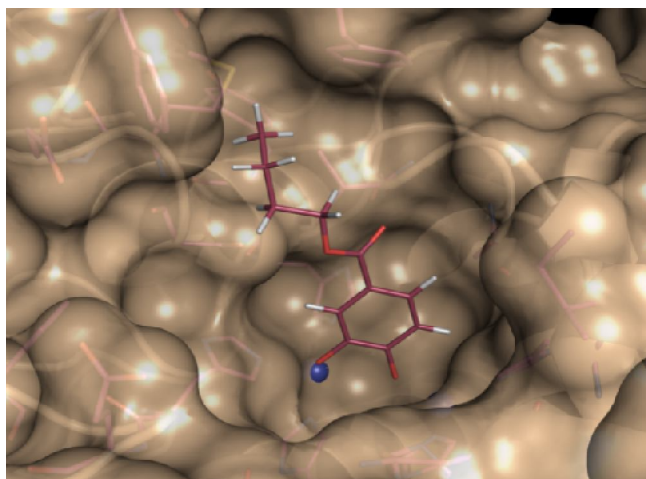


Abb. 104 Dreidimensionale Darstellung des Butylesters **152** im aktiven Zentrum der humanen Tyrosinase.

Um die aliphatischen Seitenketten in das Resorcinol (**17**) einzuführen, wurde in einer Metathese-Reaktion 1-Hexen mit einem Styrolderivat umgesetzt. Um die Styrolderivate zu synthetisieren, wurde auf die Wittig-Reaktion zurückgegriffen. Diese Reaktion ist die bedeutendste Methode in der organischen Synthese, um Alkene herzustellen und gleichzeitig die Geometrie der neu entstehenden Doppelbindung zu bestimmen. Mechanistisch gesehen handelt es sich bei der Wittig-Reaktion um eine *syn*-Eliminierung, deren Antriebskraft die Bildung einer stabilen Sauerstoff-Phosphor-Bindung ist. Außerdem findet der Eliminationsschritt aus einem *in situ* erzeugten Intermediat heraus statt und startet nicht von isolierten Ausgangsmaterialien.

Die für die Synthese von Alkenen benötigten Edukte sind bei der Wittig-Reaktion ein Aldehyd bzw. Keton, welche baseninduziert mit einem Phosphor-Ylid zur Reaktion gebracht werden. Bei Yliden handelt es sich um eine Spezies, die sowohl eine positive wie auch eine negative Ladung trägt, und mit ihrer tautomeren Form, dem Phosphoran, im Gleichgewicht steht. Der Ablauf der Wittig-Reaktion ist schematisch vereinfacht in Abb. 105 dargestellt, wobei die Bildung des Ylides nicht gezeigt wird.

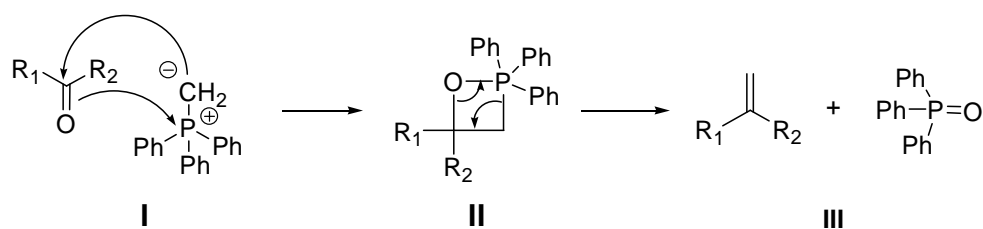


Abb. 105 Schematisch vereinfachte Darstellung der Wittig-Reaktion.

I.) Das nukleophile Carbanion im Phosphorylid greift den positiv polarisierten Carbonylkohlenstoff des Aldehyds/Ketons an unter gleichzeitiger Ausbildung einer Bindung zwischen dem Carbonylsauerstoff und dem Phosphoratom. II.) In einer [2+2]-Cycloaddition bildet sich ein Vierring, das Oxaphosphetan, als Zwischenprodukt, welches aufgrund der hohen Affinität zwischen Phosphor und Sauerstoff in einer *retro*-[2+2]-Cycloaddition zerfällt. III.) Die Produkte der Reaktion sind Triphenylphosphinoxid und das Alken.

Das für die Methathese benötigte Zwischenprodukt wurde in zwei Schritten aus 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (**153**) erhalten, dessen beiden OH-Gruppen vor der nachfolgenden Wittig-Reaktion mit Schutzgruppen versehen wurden (Abb. 106).

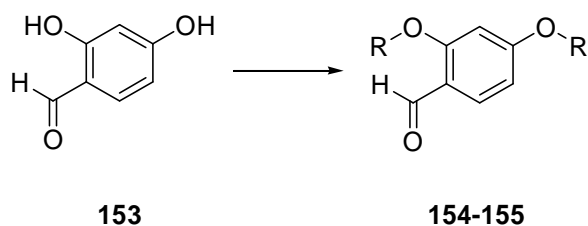
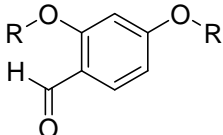


Abb. 106 Schützung der phenolischen OH-Gruppen in **153** durch Umsetzung mit Benzylbromid oder Methoxymethylchlorid (= MOMCl).

Tab. 10 Ausbeuten für die geschützten Derivate von 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (**153**).

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Benzyl	154	99%
2	MOM	155	89%

Verbindung **155** wurde hergestellt, damit die später mit der Methathese-Reaktion eingeführte Doppelbindung bei der Freisetzung der Hydroxylgruppen erhalten bleibt.

MOM-Ether können unter sauren Bedingungen gespalten werden, so dass die Doppelbindung im Gegensatz bei der hydrogenolytischen Entfernung der Benzylschutzgruppen nicht zur Einfachbindung reduziert wird. Mit dem Erhalt der Doppelbindung sollten die Konformationen der möglichen Endstufen eingeschränkt und der daraus resultierende Einfluss auf die Inhibitorstärke untersucht werden. In der Wittig-Reaktion wurden deshalb die beiden Aldehyde **154** und **155** mit Methyltriphenylphosphoniumbromid zur Reaktion gebracht (Abb. 107).

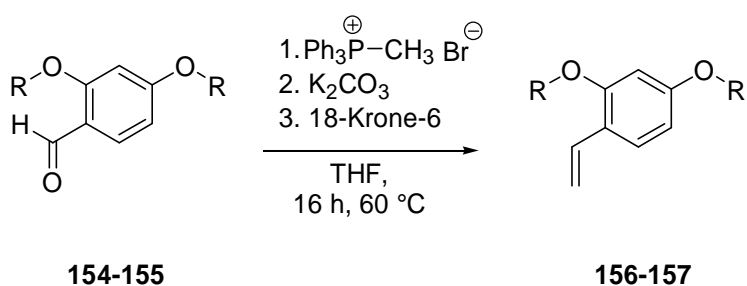


Abb. 107 Wittig-Reaktion zur Gewinnung der beiden Styrol-Derivate **156** und **157**.

Tab. 11 Erzielte Ausbeuten für die mittels Wittig-Reaktion gewonnen Verbindungen **156** und **157**.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Benzyl	156	84%
2	MOM	157	50%

In der nachfolgenden Olefin-Methathese wurde nur das doppelt benzylgeschützte Derivat **156** umgesetzt (Abb. 108). Die Reaktion wurde nicht nur zur Synthese von Hexylresorcinol (**19**) verwendet, sondern auch zur Gewinnung von zwei Derivaten der 2,4-Dihydroxybenzoesäure, bei denen eine Carbonylfunktion in die Seitenkette eingeführt wurde.

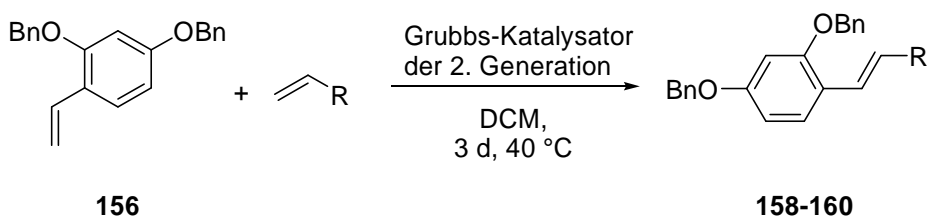
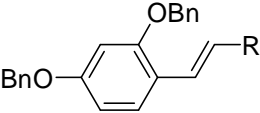


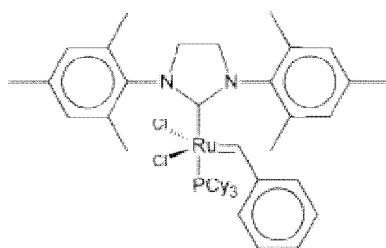
Abb. 108 **Methathese-Reaktion zur Einführung von Styrolderivaten in Verbindung 156.**

Tab. 12 **Ausbeuten für die Methathese-Rektion.**

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Butyl	158	88%
2	Ethylloxycarbonyl	159	88%
3	But-2-on-4-yl	160	35%

Die ersten Olefin-Metathesen wurden in der Petrochemie zur Synthese von höheren Olefinen durchgeführt. Nickel-Katalysatoren mit Phosphor-Sauerstoff-Chelatliganden tolerierten zwar schon polare funktionelle Gruppen, aber ihr Haupteinsatzgebiet war die Olefinoligomerisation (z. B. Shell higher olefin process), wo sie hauptsächlich die Synthese von $>\text{C}_{20}$ -Olefinen unter hohem Druck und hohen Temperatur ermöglichten. Ausschlaggebend für die Fortschritte auf dem Gebiet der Metathesechemie ist die Entwicklung neuer Katalysesysteme. Für Anwendungen im Labor stehen mittlerweile Systeme zur Verfügung, welche beispielsweise Ringschlussreaktionen oder Ringöffnung ermöglichen und eine große Zahl funktioneller Gruppen tolerieren. Einen großen Verdienst um die Entwicklung neuer Katalysatoren hat die Gruppen um Grubbs und Schrock. Die von Grubbs entwickelten Katalysatoren gelten dabei als unempfindlicher, wohingegen der Schrock-Typ eher für sterisch anspruchsvolle Edukte Verwendung findet. Insgesamt gesehen läuft die Reaktion unter eher milden Bedingungen ab und ergänzt die Vielzahl von Methoden zur selektiven Einführung von Doppelbindungen in organische Moleküle. Bei dem in der vorliegenden Arbeit zur Synthese verwendeten Grubbs-Katalysator der 2. Generation (**161**) (Abb. 109) handelt es sich um eine kommerziell erhältliche Verbindung, die sich durch eine we-

sentlich höhere Aktivität auszeichnet und luftstabiler ist als die sogenannte erste Katalysatorgeneration.



161

Abb. 109 Struktur von Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichlor(tricyclohexylphosphin)ruthenium (161), der Grubbs-Katalysator der 2. Generation.

Der Katalysezyklus, nach welchem die Reaktion abläuft ist schematisch in Abb. 110 dargestellt. Es handelt sich dabei um eine Kreuzmetathese, da unterschiedlich substituierte Olefine als Edukte eingesetzt werden.

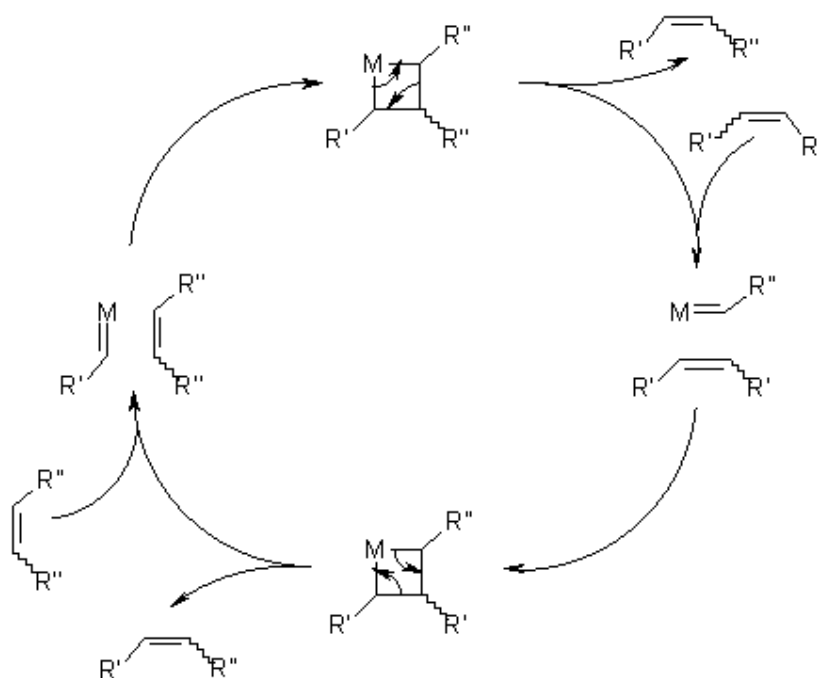


Abb. 110 Schematische Darstellung des Katalysezyklus bei der Olefin-Kreuzmethathese nach Chauvin.^[137]

Der gezeigte Zyklus ist vereinfacht dargestellt, da er die Ringöffnungen in der Gegenrichtung nicht berücksichtigt, welche wieder zu den Edukten führt. Neben allen möglichen Kombinationen werden aber auch *E/Z*-Isomere gebildet.

Im letzten Schritt der Synthesesequenz wurde nun in einer „Eintopf“-Reaktion sowohl die beiden benzylichen Schutzgruppen als auch die Doppelbindung in **158-160** durch Hydrierung entfernt (Abb.111).

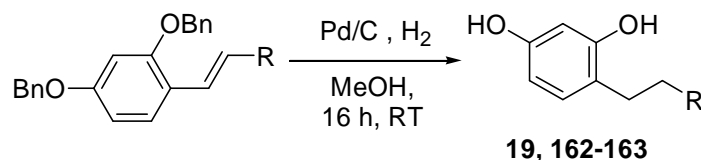
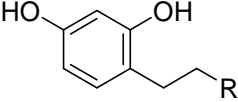


Abb. 111 **Abspaltung der Benzylschutzgruppen und Reduktion der Doppelbindung in 158-160 unter hydrogenolytischen Bedingungen.**

Tab. 13 **Erzielte Ausbeute der reduzierten Verbindungen 162-163.**

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Butyl	19	27%
2	Ethyloxycarbonyl	162	53%
3	But-2-on-4-yl	163	21%

Die mit Hilfe des MBTH-Assays bestimmten K_i -Werte für das selber synthetisierte Hexylresorcinol (**19**) ergaben bei einem kompetitiven Hemmtyp einen Wert von $42.1 \pm 0.3 \mu\text{M}$, während für das kommerziell erworbenen ein K_i -Wert von $26.1 \pm 0.8 \mu\text{M}$ bestimmt wurde. Die für die humane Tyrosinase ermittelten K_i -Werte liegen für beide Testungen von Hexylresorcinol (**19**) über denen, die für das Pilzenzym beschrieben wurden. Daraus lässt sich schließen, dass die Tyrosinase aus *A. bisporus* ein nur bedingt geeignetes Modellsystem für seinen menschlichen Vertreter darstellt. Außerdem hat sich anhand der K_i -Werte gezeigt, dass Verbindung **19** als potentieller Wirkstoffkandidat ungeeignet ist.

Parallel zu Verbindung **19** wurden, wie in Abb. 103 aufgeführt, Butyl- und Hexylester synthetisiert, die entweder von unterschiedlichen Strukturisomeren der Dihydroxybenzoesäure oder von (3,4-Dihydroxyphenyl)essigsäure (**164**) ausgingen. Es wurden für diese Derivate außer 1-Butanol und 1-Hexanol keine anderen Alkohole als Reaktionspartner gewählt, da die Ester strukturell dem Rucinol (**18**) bzw. Hexylresorcinol (**19**) ähneln sollten, um so die erhaltenen Testergebnisse vergleichen zu können.

Außerdem sollte einfach erkennbar sein, inwiefern die Lage der Carbonylgruppe in der Esterfunktion und/oder die Veränderungen der Positionen der beiden unsubstituierten Hydroxylfunktionen die Stärke des Inhibitors beeinflusst. Eine Ausnahme in dieser Reihe bildet der Methylester **165** der 2,5-Dihydroxybenzoesäure (**166**), der zwar strukturell eher dem Hydrochinon (**16**) gleicht, aber in der Literatur als guter Inhibitor der Pilztyrosinase beschrieben ist. Die Verbindung diente auch hier zur Erstellung von vergleichenden Studien zwischen dem humanem Enzym und der Pilztyrosinase. Zur Knüpfung der Esterbindung wurde die jeweilige Carbonsäure mit dem gewünschten Alkohol unter Säurekatalyse umgesetzt (Abb. 112).

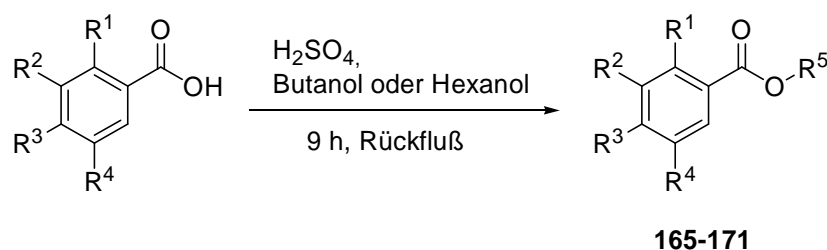


Abb. 112 Säurekatalysierte Veresterung von Dihydroxybenzoesäuren.

Tab. 14 Isolierte Ausbeuten für die säurekatalysierte Veresterung der Carbonsäuren.

<div style="text-align: center;"> </div>							
Eintrag	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Produkt	Ausbeute
1	OH	H	H	OH	Methyl	165	70%
2	H	OH	H	OH	Butyl	167	94%
3	H	OH	H	OH	Hexyl	168	55%
4	OH	H	OH	H	Butyl	169	38%
5	OH	H	OH	H	Hexyl	170	65%
6	H	OH	OH	H	Butyl	152	38%
7	H	OH	OH	H	Hexyl	171	63%

Um wie bei den Verbindungen **152** und **171** den Abstand zwischen Aromat und Esterfunktion zu vergrößern, wurden die folgenden beiden Ester **172** und **173** synthetisiert (Abb.113).

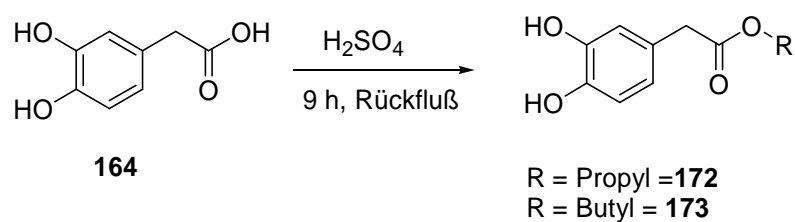
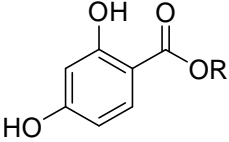
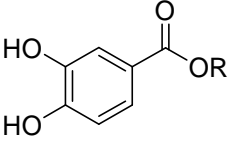
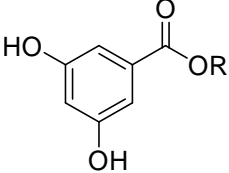
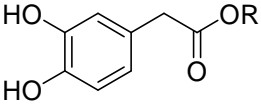
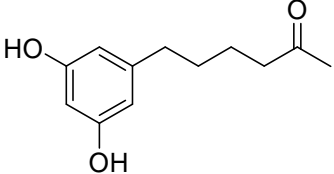
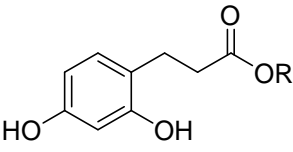
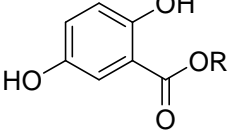


Abb. 113 Säurekatalysierte Veresterung von (3,4-Dihydroxyphenyl)essigsäure (164).

Der (3,4-Dihydroxyphenyl)essigsäurepropylester (**172**) wurde in einer Ausbeute von 66% isoliert, während für den entsprechenden Butylester (**173**) nur 51% erhalten wurden. Obwohl für die Ester mit aliphatischen Seitenketten in der Literatur eine starke Hemmung der Pilztyrosinase zu finden ist (IC_{50} -Werte $< 1\ \mu\text{M}$), wurde keine nennenswerte Hemmung beim humanen Enzym für die Ester **152, 162-163, 165, 167-170** und **171** gemessen. Exakte K_i -Werte für die einzelnen Verbindungen wurden nicht bestimmt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die K_i -Werte von allen synthetisierten Estern größer sind als $1000\ \mu\text{M}$.

Eine Übersicht über die prozentuale Hemmung bei Konzentrationen von $1000\ \mu\text{M}$ zeigt Tab. 15.

Tab. 15 **Prozentuale Hemmung der humanen Tyrosinase durch die verschiedenen Ester 152, 162-163, 165, 167-170 und 171-173.**

Eintrag	Produkt	Verbindung	R	% Hemmung bei 1000 μM
1	169		Butyl	– ^a
2	170		Hexyl	– ^a
3	152		Butyl	7.01
4	171		Hexyl	19.36
5	167		Butyl	3.57
6	168		Hexyl	2.55
7	172		Propyl	2.03
8	173		Butyl	1.60
9	163		-	– ^a
10	162		Ethyl	3.50
11	165		Methyl	26.11

^aBei Konzentrationen von 1000 μM ist die Substanz in DMSO nicht mehr ausreichend löslich und fällt aus dem MBTH-Assay aus.

Da innerhalb der Verbindungsreihe der Ester kein Trend bezüglich der prozentualen Hemmung bzw. inhibitorischen Stärke zu erkennen ist, lassen sich anhand der Test-

ergebnisse keine Struktur-Wirkungsbeziehungen ableiten. Da das in Abb. 104 gezeigte Ergebnis der Dockingstudien vorhersagt, dass der Ester **152** sich gut in die Substratbindetasche einpassen würde und demzufolge eine inhibitorische Wirkung zu erwarten wäre, zeigen diese neuen Ergebnisse, dass auch mit dem neuen „verfeinerte“ Homologiemodell der humanen Tyrosinase nur sehr bedingt Aussagen über die Struktur der Inhibitoren und ihre Wechselwirkungen im aktiven Zentrum gemacht werden können.

3.4. Derivate von (L)-Mimosin und Kojisäure

Die nicht proteinogene, pflanzliche Aminosäure (L)-Mimosin (**15**), 3-Hydroxy-4-oxo-1-(4*H*)-pyridinalanin, ist als Inhibitor (Abb. 114) der humanen Tyrosinase bekannt und hemmt diese mit einem IC_{50} von $3.68 \mu M$.

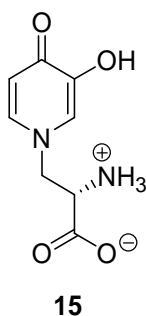


Abb. 114 Die proteinogene, pflanzliche Aminosäure (L)-Mimosin (**15**) in ihrer unter physiologischen Bedingungen geladenen, zwitterionischen Form.

Weiterführende Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Substanz (**15**) giftig ist, da sie in Zellkultur-Assays Abweichungen im Zellzyklus und DNA-Brüche hervorruft. Neben ihren zytotoxischen Eigenschaften ist (L)-Mimosin (**15**) auch wegen seiner Unlöslichkeit in gängigen Lösungsmitteln (selbst in Dimethylsulfoxid) als Bestandteil kosmetischer Präparate ungeeignet. Durch gezielte Strukturvariation sollten Derivate von (L)-Mimosin (**15**) hergestellt werden, die die humanen Tyrosinase hemmen und geringere Zytotoxizität aufweisen.

Die ersten Verbindungen, die sogenannten neuen „Mimosin-Derivate“, wurden alle mit Methylmaltol, 3-Hydroxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on (**174**), als Edukt hergestellt. Obwohl die kupferbindende α -Hydroxy-Ketofunktion von (L)-Mimosin (**15**) erhalten

bleiben sollte, sollte durch Kupplung mit primären Alkylaminen aliphatische Seitenketten in den Pyranon-Ring eingeführt werden, die denen von Rucinol (**18**) oder Hexylresorcinol (**19**) vergleichbar sind. Mit der Einführung eines aromatischen Restes in 1-Position von Methylmaltol (**174**) sollte der Bereich der Substratbindetasche optimal adressiert werden, in welchem sich die Aminosäuren mit liphophilen Seitenketten befinden (Trp80 oder Ile368). Durch Umsetzung von Methylmaltolderivat **175** mit Ethylendiamin bzw Propylendiamin sollten die Verbindungen **176** und **177** erzeugt werden, die (*L*)-Mimosin (**15**) strukturell am ähnlichsten sind. Die im Vergleich zu **15** fehlende freie Carbonsäurefunktion in **176** und **177** sollte Aufschluss darüber geben, ob diese Gruppe für die inhibitorische Wirkung essentiell ist oder nicht. Die Herstellung von benzylgeschützten Zwischenstufen und die nachfolgende Umsetzung mit primären Aminen erfolgte nach folgendem Schema (Abb. 115).

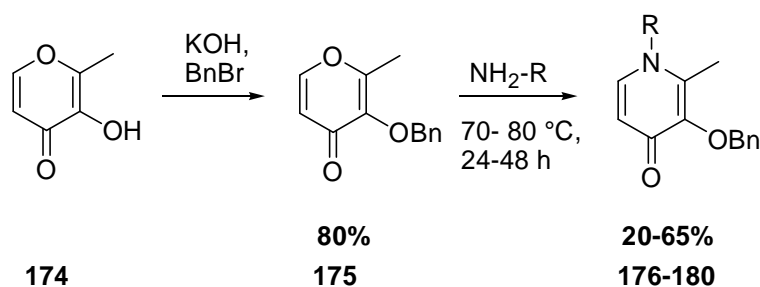
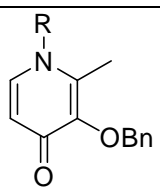


Abb. 115 Reaktionssequenz zur Einführung von primären Aminen in das benzylgeschützte Derivat **175** von Methylmaltol (**174**).

Tab. 16 Erzielte Ausbeuten für die Umsetzung von Verbindung **175** mit primären Aminen.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Butyl	178	20%
2	Hexyl	179	66%
3	Phenylethyl	180	61%
4	Ethylamin	176	47%
5	Propylamin	177	40%

Die Entfernung der Benzylschutzgruppe aus **178-180** erfolgte im letzten Schritt mittels Hydrogenolyse (Abb. 116).

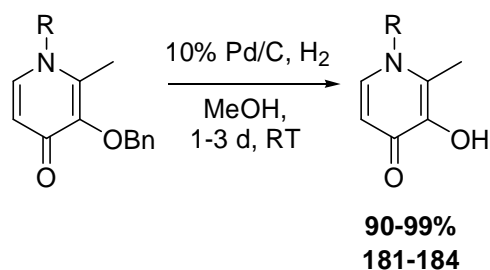
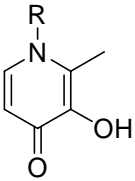


Abb. 116 Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe.

Tab. 17 Erzielte Ausbeuten für die Abspaltung der Benzylschutzgruppe.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Butyl	181	99%
2	Hexyl	182	82%
3	Phenylethyl	183	92%
4	Propylamin	184	95%

Die drei an der humanen Tyrosinase untersuchten Verbindung **181**, **182** und **184** zeigten keine Hemmung des humanen Enzyms (alle K_i -Werte $\gg 1000 \mu\text{M}$). Exemplarisch durchgeführte Docking-Untersuchungen für **181** postulierten (Abb. 117), dass die Methylgruppe die möglichen Orientierungen der Verbindungen beschränkt, indem sie die optimale Ausrichtung der α -Hydroxy-Ketofunktion zu den Kupferionen des aktiven Zentrums sterisch behindert. Die Verbindung **184** wurde daraufhin nicht mehr am Enzym getestet bzw. bei Verbindung **176** die Benzylschutzgruppe nicht mehr abgespalten, um eine testbereite Endstufe zu erhalten.

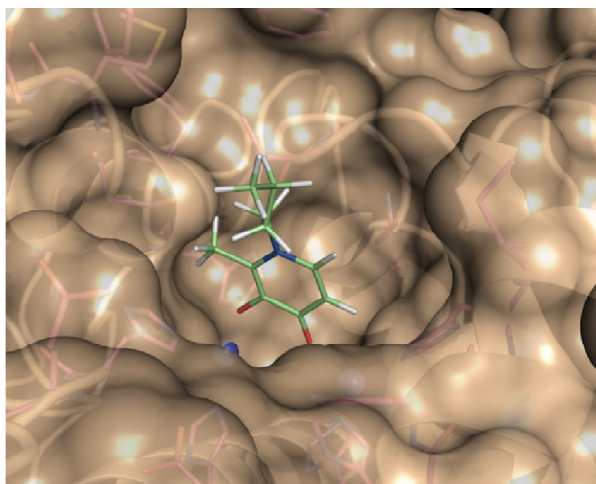
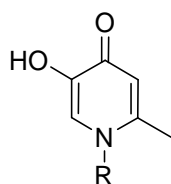


Abb. 117 Räumliche Anordnung von Verbindung 181 in der Substratbindetasche der humanen Tyrosinase.

Basierend auf diesen Testergebnissen war es das nächste Ziel den sterischen Einfluss der Methylgruppe auszuschalten. Eine allgemeine Struktur der daraufhin synthetisierten neuen Verbindungen ist in Abb. 118 dargestellt.



R = Propyl, Butyl, Propylphenyl

Abb. 118 Allgemeine Struktur der neuen Derivate von Mimosin (15) mit veränderter Position der Methylgruppe.

Wie aus Abb. 118 ersichtlich wurde ein Edukt gewählt, bei dem sich im Gegensatz zum Methylmaltol (174), in welchem sich die Methylgruppe vicinal zur Hydroxylfunktion befindet, die Methylfunktion in para-Position zur OH-Gruppe befindet. Bei der neuen Ausgangsverbindung handelte es sich um 5-Hydroxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on (185). Das für die Umsetzung mit den primären Aminen benötigte benzylgeschützte Derivat 186 wurde analog einer literaturbekannten Vorschrift synthetisiert. Die einzelnen Schritte der Synthese sind in Abb. 119 zusammengefasst.

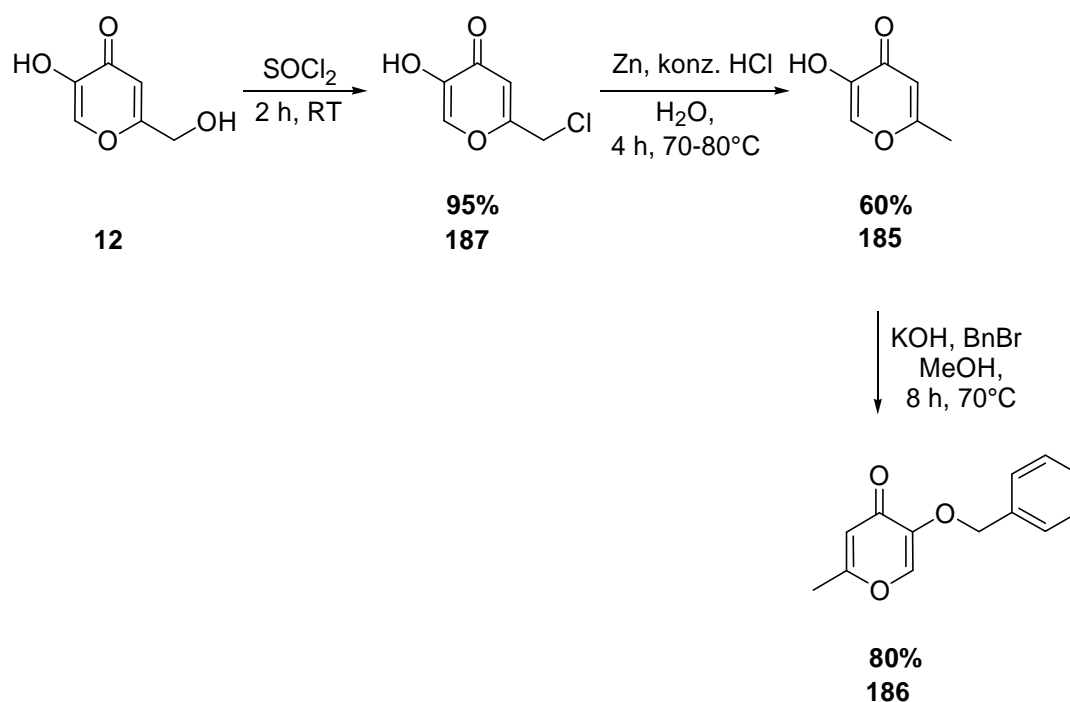


Abb. 119 Syntheschema des benzylgeschützten Derivates **186**.

Die in Abb. 119 gezeigte Synthesesequenz beginnt mit der Kojisäure (**12**), die durch Umsetzung ihrer Hydroxymethyl-Partialstruktur mit Thionylchlorid zur Chlorkojisäure **187** umgewandelt wird. Die Seitenkette in Verbindung **187** wird anschließend mit einem Reduktionssystem aus Zinkpulver und konzentrierter Salzsäure zu 5-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on (**185**) hydriert, dessen unsubstituierte OH-Gruppe anschließend mit Benzylbromid alkyliert wird.

Danach wurde die Substanz **186** mit den jeweiligen primären Aminen umgesetzt und im letzten Schritt die Benzylschutzgruppe durch Hydrierung abgespalten (Abb. 121).

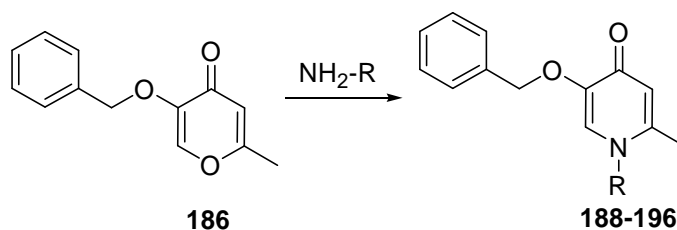
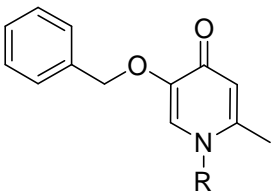


Abb. 120 Einführung von primären Aminen in 1-Position des 4H-Pyran-4-on-Gerüsts von Verbindung **186**.

Tab. 18 Isolierte Ausbeuten bei der Umsetzung von 186 mit primären Aminen.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Propyl	188	68%
2	Butyl	189	63%
3	Phenylpropyl	190	49%
4	Ethylamin	191	27%
5	Propylamin	192	20%
6	Butylamin	193	30%
7	2-Ethylaminoethanol	194	84%
8	2-(Ethylphenylethylamino)ethanol	195	51%
9	N ¹ -Ethylethan-1,2-diamin	196	30%

Das Entfernen der Benzylschutzgruppe erfolgt auch hier im letzten Schritt mittels Hydrogenolyse (Abb. 121).

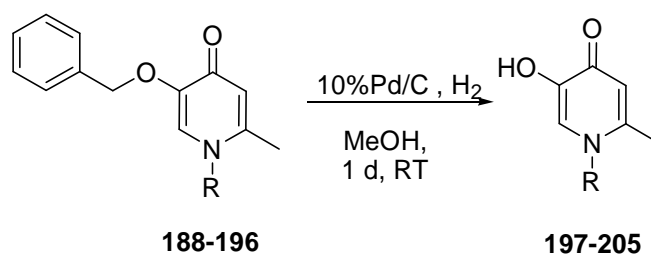
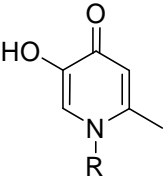


Abb. 121 Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch Hydrierung.

Tab. 19 Erhaltene Ausbeuten für die Verbindungen 197-205 nach Entfernen der Benzyl-Schutzgruppe.

				
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute	
1	Propyl	197	91%	
2	Butyl	198	90%	
3	Phenylpropyl	199	47%	
4	Ethylamin	200	77%	
5	Propylamin	201	98%	
6	Butylamin	202	98%	
7	2-Ethylaminoethanol	203	84%	
8	2-(Ethylphenylethylamino)ethanol	204	98%	
9	<i>N</i> ¹ -Ethylethan-1,2-diamin	205	99%	

Bei der Testung der Verbindungen **197-205** an der humanen Tyrosinase zeigten nur die ersten drei Substanzen **197-199** der Verbindungsreihe sowie **203** eine Hemmung des Enzyms. In Tab. 20 sind die für **197-205** erhaltenen K_i -Werte und die dazugehörigen, vereinzelt bestimmten Hemmtypen aufgeführt.

Tab. 20 K_i -Werte für die Verbindungen 197-205 an der humanen Tyrosinase.

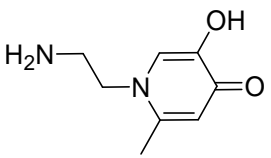
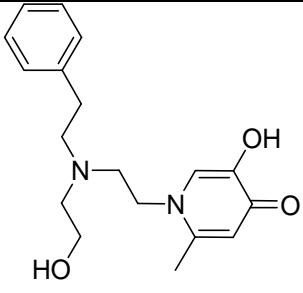
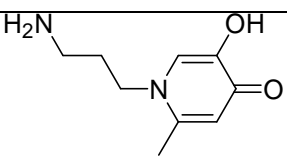
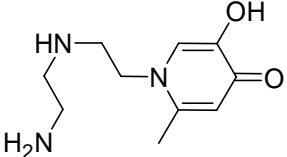
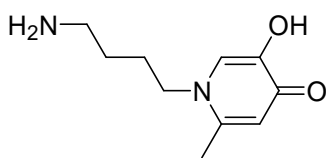
Eintrag	R	Produkt	K_i -Wert [μ M]	Hemmtyp
1	Propyl	197	75 ± 5	kompetitiv
2	Butyl	198	100 ± 15	gemischt
3	Phenylpropyl	199	350 ± 50	gemischt
4	Ethylamin	200	$>> 1000$	
5	Propylamin	201	$>> 1000$	
6	Butylamin	202	$>> 1000$	
7	2-Ethylaminoethanol	203	316	
8	2-(Ethylphenylethylamino)ethanol	204	$>> 1000$	
9	<i>N</i> ¹ -Ethylethan-1,2-diamin	205	$>> 1000$	

Wie sich anhand der Testergebnisse erkennen lässt, ist keines der neuen „Mimosin-Derivate“ **197-205** als zukünftiger Wirkstoffkandidat geeignet, da die Hemmung des Enzyms insgesamt gesehen doch eher gering ist.

Die niedrigsten K_i -Werte ergaben sich für die Verbindungen **197** und **198** mit Propyl- bzw. Butylseitenkette. Mit K_i -Werten von 75 bzw. 100 μM zeigen sie sogar eine stärkere Hemmung an der humanen Tyrosinase als die als Standardinhibitor verwendete Kojisäure (**12**) ($K_i = 186 \mu\text{M}$). Es ist auch erkennbar, dass die Einführung eines Phenylrestes an der aliphatischen Kette einen starken Einfluss auf die Hemmeigenschaften der Substanzen hat. So ist die Inhibition für die Propyl- bzw. Butylkette signifikant stärker als für die Verbindung mit dem Phenylpropyl-Rest **199** ($K_i = 350 \mu\text{M}$). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, dass der Phenylpropyl-Rest bereits zu lang ist, so dass der aromatische Rest teilweise über die Bindetasche hinaus in das polare Medium ragt. Der für das Derivate mit dem 2-Ethylaminoethano-Rest **203** bestimmte K_i -Wert ist mit 316 μM zwar besser als für das Derivate mit dem Phenylpropyl-Substituenten **199**, dennoch kann man auch in diesem nicht von einer wirklich Hemmung der enzymatischen Aktivität sprechen.

Für die Substanzen **200-202**, bei denen die eingeführte Seitenkette eine terminale, freie Aminofunktion aufweist, ist bei $K_i \gg 1000 \mu\text{M}$ keine Hemmung des Enzyms zu beobachten. Diese Beobachtung wird auch für die Verbindungen **204** und **205** gemacht (Tab. 21).

Tab. 21 Hemmwirkung der Verbindungen 200-202 und 204-205.

Verbindung	% Hemmung bei 1000 μ M	Verbindung	% Hemmung bei 1000 μ M
 200	15	 204	8
 201	28	 205	23
 202	15		

Die in Tab. 20 gezeigten Ergebnisse sind insoweit überraschend, als eine zuvor angefertigte Modell-Lösung auf der Basis des neuen Homologiemodells vorhersagte, dass mit den basischen Aminofunktion in **200-202** ein polarer Bereich (Asp186, Glu203, Gln 359) in der Bindetasche optimal adressiert werden müsste. Anhand dieser Docking-Studien wurden schlechtere Hemmwirkungen für die Verbindungen **197** und **198** mit Propyl- bzw. Butyl-Substituenten postuliert, da diese mit ihren lipophilen Seitenketten nicht mit diesem, für die Inhibitorstärke angeblich maßgebenden Bereich wechselwirken können (Abb. 122).

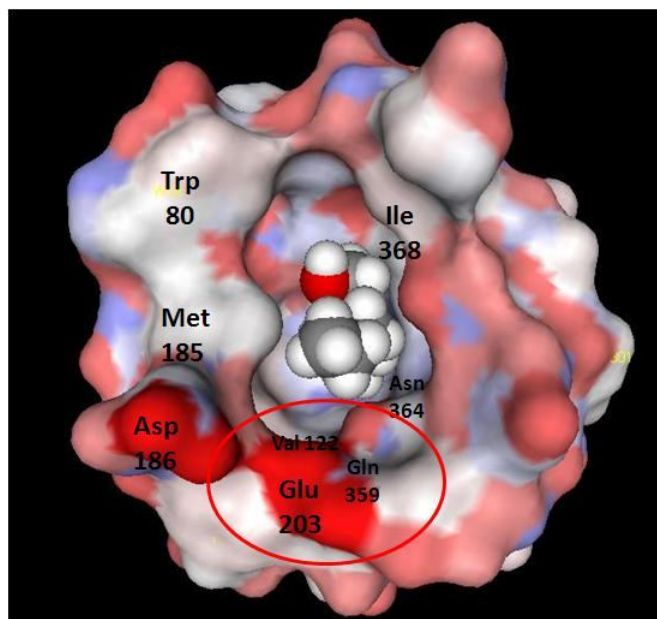


Abb. 122 Modell der Bindetasche der humanen Tyrosinase, deren zu adressierender, polar negativer Bereich rot markiert ist.

Die Verbindung **198**, die als exemplarischer Vertreter der Mimosinderivate mit aliphatischen Seitenketten ausgewählt wurde, wurde in der modellierten Substratbindetasche der humanen Tyrosinase platziert und mit der Software *HyperChem* energie-minimiert. Rote Bereiche: Protonenakzeptoren; Blaue Bereiche: Protonendonatoren, Weißer Bereiche: hydrophobe Regionen.

Eine Erklärung für die schwache Hemmung der humanen Tyrosinase durch die Derivate **200-202** sowie **205** gibt das Homologiemodell nicht. Es kann in diesem Zusammenhang lediglich vermutet werden, dass die zuvor für die Hemmwirkung als essentiell angesehene Interaktion mit dem polaren, negativen Bereich für die Wechselwirkung mit den potentiellen Inhibitoren nicht von Bedeutung ist. Für die Verbindung **204** wurde vermutet, dass sie in ähnlicher Weise wie das Phenylpropyl-Derivat **199** über zu sterisch anspruchsvolle Seitenketten verfügt, die für die Substratbindetasche zu groß sind und in das umgebende polare Medium ragen.

Bei den parallel synthetisierten Derivaten, die sich strukturell von der Kojisäure (**12**) ableiten, sollte ebenfalls mittels Umsetzung mit primären Aminen aliphatische, basische oder aromatische Reste in den 4*H*-Pyran-4-on-Ring eingeführt werden. Die Umsetzung mit Diaminen wurde auf einen späteren Zeitpunkt verschoben, da zum einen die bereits erhaltenen Ergebnisse für **200-202** und **205** keine inhibitorische Wirkung erwarten ließen. Zum anderen hätte sich die Reinigung der Zwischenprodukte schwierig gestaltet, da wegen der Hydroxymethyl-Partialstruktur der Koji-

säure (**12**) und der basische Aminofunktion der neuen Seitenkette eine Zwitterionenbildung zu erwarten war. Demzufolge hätte eine andere Syntheseroute entworfen werden müssen als diejenige, die sich z. B. für die Umsetzung mit den Alkylaminen etabliert hat. Der Ablauf der Synthese ist dem der Methylmaltolderivate (Abb. 115 und 116) vergleichbar. Sie beginnt mit damit, dass die Kojisäure (**12**) mit Benzylbromid zum benzylgeschützten Derivat **145** umgesetzt wird, welches danach mit dem primären Amin zur Reaktion gebracht zu werden. Eine kurze Beschreibung der Syntheseroute ist in Abb. 123 dargestellt.

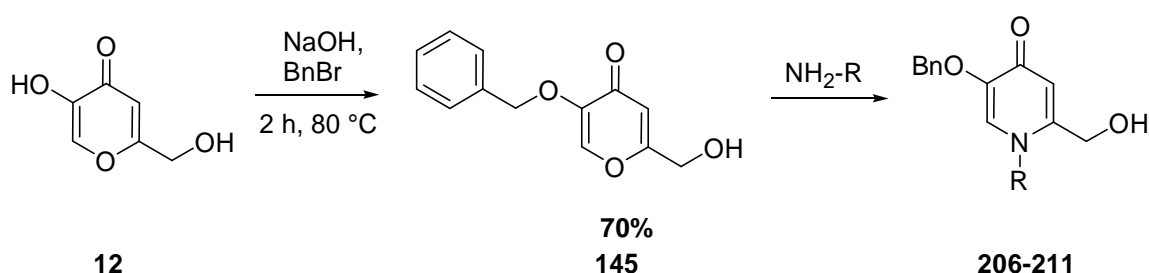
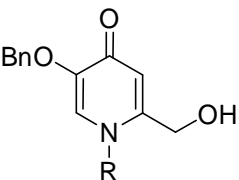


Abb. 123 Schematische Darstellung der Synthese zur Umsetzung von Kojisäure (**12**) mit primären Aminen.

Tab. 22 Isolierte Ausbeuten nach der Einführung von primären Aminen in den 4*H*-Pyran-4-on-Ring von Verbindung **145**.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Propyl	206	45%
2	Butyl	207	36%
3	Hexyl	208	55%
4	Phenylethyl	209	42%
5	Phenylpropyl	210	26%
6	Phenylbutyl	211	20%

Die Abspaltung der Benzylgruppe im finalen Schritt unter Wasserstoffatmosphäre in Anwesenheit des Katalysator Pd/C lieferte aus **206-211** die zur Testung am Enzym vorgesehenen Endstufen **212-217** (Abb. 124).

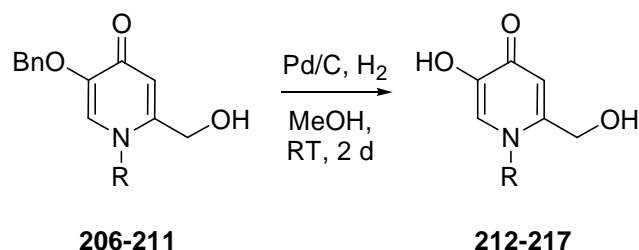
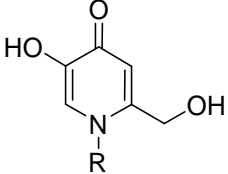


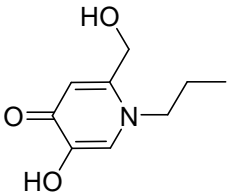
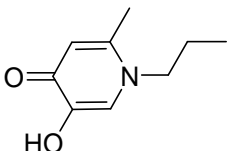
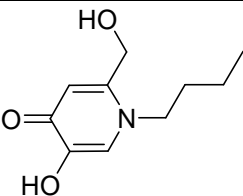
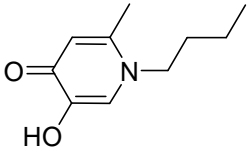
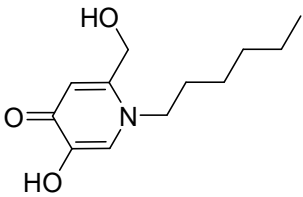
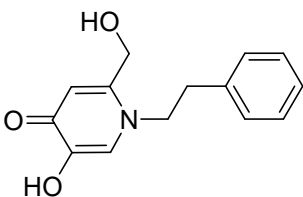
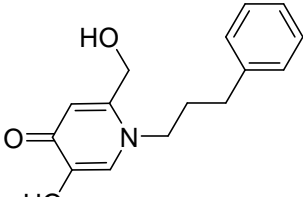
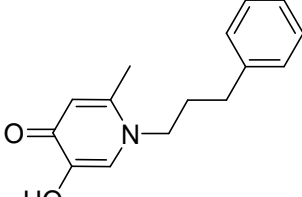
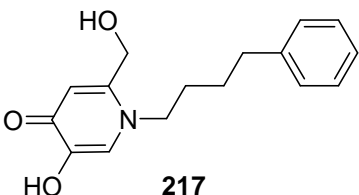
Abb. 124 Allgemeine Reaktionsgleichung zur Synthese der Endstufen 212-217.

Tab. 23 Isolierte Ausbeuten für die Zielverbindungen 212-217 nach Entfernen der Benzylschutzgruppe.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Propyl	212	63%
2	Butyl	213	95%
3	Hexyl	214	95%
4	Phenylethyl	215	31%
5	Phenylpropyl	216	98%
6	Phenylbutyl	217	87%

Aus den Ergebnissen (Tab. 24) für die Kojisäurederivate **212-217** nach Testung als Hemmstoffe der humanen Tyrosinase lassen sich wichtige Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten. Zum Vergleich ist nochmals die prozentuale Hemmung der beiden Derivate **197-199** aufgeführt.

Tab. 24 Gemessenen K_i -Werte für die Testung der Kojisäurederivate 212-217 an der humanen Tyrosinase. Zum Vergleich werden die K_i -Werte für die Derivate 197-198 mit aufgeführt.

Verbindung	K_i [μ M]	Verbindung	K_i [μ M]
 212	476 ± 130	 197	75 ± 5
 213	272 ± 45	 198	100 ± 15
 214	206 ± 10		
 215	1100 ± 350		
 216	847 ± 128	 199	350 ± 50
 217	475 ± 160		

Beim Vergleich der Kojisäurederivate mit aliphatischen Seitenketten **212-214** und den entsprechenden Mimosin-Derivaten **197-199** stellt man fest, dass die Ergebnisse keinem einheitlichen Trend folgen. So zeigt sich in der Gruppe der Kojisäureanaloge **212-214** eine steigende Hemmwirkung mit zunehmender Kettenlänge, während in der Klasse der 5-Hydroxy-2-methylpyridin-4-one **197-199** ein umgekehrter Trend zu verzeichnen ist. Das Einführen eines Benzolringes an der aliphatischen Kette hatte ebenfalls einen bedeutenden Einfluss auf die Inhibitorstärke der Substanzen. In diesem Zusammenhang lässt sich erkennen, dass der terminale aromatische Rest die Hemmwirkung insgesamt verschlechtert. Innerhalb der Reihe **215-217** steigt die inhibitorische Stärke mit Länge der Alkylkette zwischen aromatischem Rest und dem Pyridin-4-on-Ring.

Basierend auf diesen Untersuchungen wurden nachträglich Berechnungen zur wahrscheinlichen Lage in der Substratbindetasche für exemplarisch ausgewählte Verbindungen der Reihe **212-217** durchgeführt. Sie ergaben, dass die 2-Hydroxymethyl-Teilstruktur der Derivate mit aliphatischen Seitenketten **212-217** innerhalb der Bindetasche eine ungünstige Position einnimmt, da sie in einen hydrophoben Bereich [gelb markiert] hineinragt (Abb. 125).

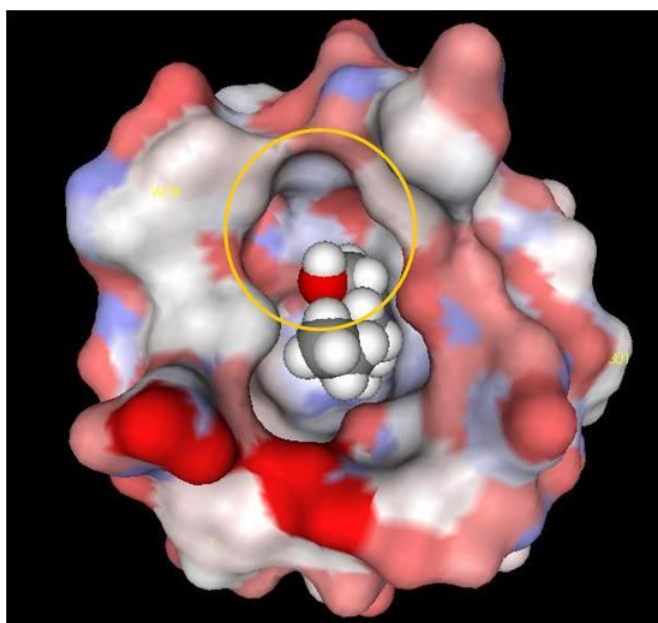


Abb. 125 Räumliche Darstellung von Kojisäurederivate 213 in der Substratbindetasche der humanen Tyrosinase. Der Bereich, mit dem die hydrophoben Wechselwirkungen stattfinden sollen, ist gelb markiert.

Für die Verbindung mit aromatischen Seitenketten **215-217** wurden ebenfalls Dockingstudien (Abb. 126) angestellt. Anhand der exemplarisch gewählten Substanz **216** zeigte sich, dass der lipophile Aromat in der Substratbindetasche eine ungünstige Lage einnehmen würde, da er in einer Position nahe den beiden hydrophilen Aminosäuren Glutamat (Glu203) und Aspartat (Asp186) zu liegen käme. Außerdem soll er über die Bindetasche hinaus in das umgebende polare Medium ragen.

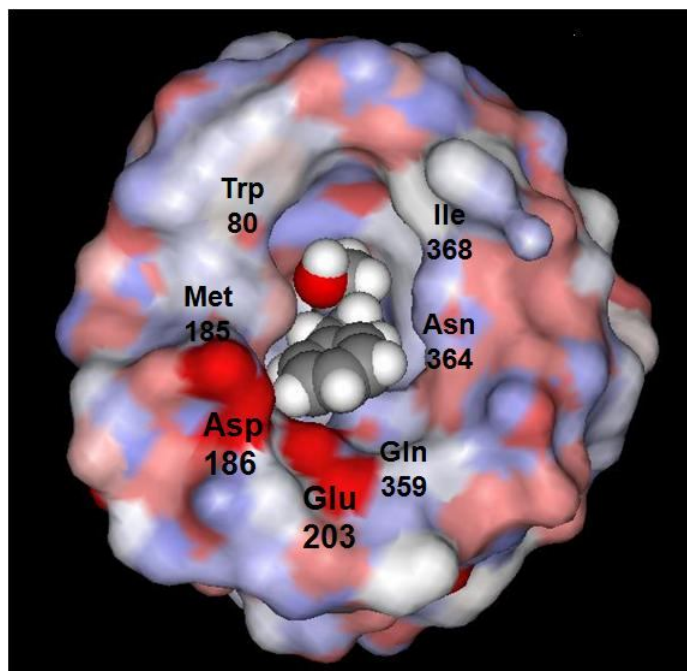


Abb. 126 Dreidimensionale Darstellung des Kojisäure-Derivates **216** in der Substratbindetasche der humanen Tyrosinase.

Während der Untersuchungen der Derivate **212-217** an der Tyrosinase wurde eine Syntheseroute entworfen, mit der es gelingen sollte, Seitenketten mit freien, terminalen Aminofunktionen in den 4*H*-Pyran-4-on-Ring der Kojisäure (**12**) einzuführen. Erste Versuche mit in 5-Position benzylgeschützter Kojisäure **145** und 1,2-Diaminoethan ergaben Ausbeuten von unter 5% für die gewünschte Verbindung. Um die Ausbeute zu verbessern, erschien es notwendig, die zweite Hydroxylfunktion im Molekül **12** zu schützen. Bei der Wahl der Schutzgruppe fiel die Entscheidung auf Tetrahydropyran (THP), das unter milden sauren Bedingungen mit OH-Gruppen reagiert. Zur Einführung einer zweiten Benzyl- oder *p*-Methoxybenzyl(PMB)-Schutzgruppe wäre zur Deprotonierung der Alkoholfunktion eine starke Basen wie z. B. NaH notwendig gewesen. Unter stark basischen Reaktionsbedingungen zer-

setzt sich die benzylgeschützte Kojisäure **145** jedoch im Laufe der Reaktion. Die anschließende Umsetzung des THP-geschützten 5-Benzyloxy-2-hydroxymethylpyran-4-ons **218** mit verschiedenen primären Aminen ist in Abb. 127 gezeigt.

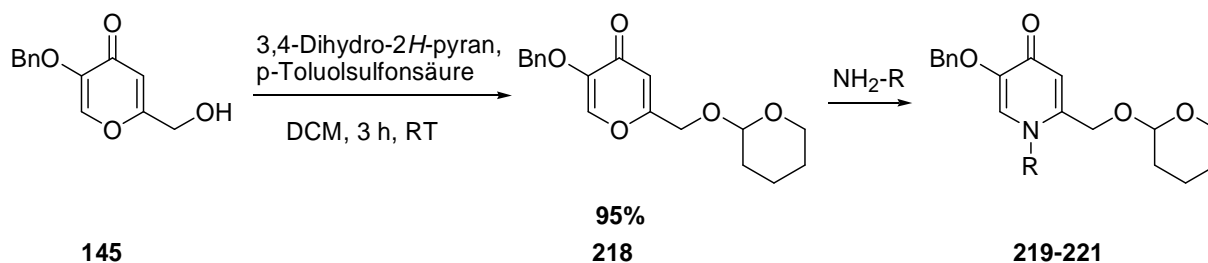


Abb. 127 Schutz der Alkoholfunktion von Verbindung **145** mit Tetrahydropyran unter anschließende Umsetzung der Zwischenstufe **218** mit primären Aminen.

Tab. 25 Erzielte Ausbeuten für die Umsetzung des Zwischenproduktes **218** mit primären Aminen.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute	
1	Ethylamin	219	46%	
2	Propylamin	220	45%	
3	2-Ethylaminoethanol	221	29%	

Bei der Abspaltung der Schutzgruppen sollte zuerst die THP-Gruppe unter sauren-Bedingungen abgespalten werden, bevor die Benzyl-Schutzgruppe durch Hydrierung entfernt werden sollte. Da die zwischenzeitlich erhaltenen Testergebnisse für die Derivate **200-201** darauf hinwiesen, dass die Wechselwirkung mit der polaren Region der Bindetasche für die Hemmung nicht essentiell zu sein scheint, wurden die Synthesen an dieser Stelle nicht fortgeführt.

Um die Problematik zweier, gegensätzlich geladener funktionellen Gruppen gänzlich zu vermeiden, wurde die Hydroxymethyl-Teilstruktur der Kojisäure (**12**) gegen eine Methylamin-Funktion ausgetauscht. Die Synthese von Verbindung **222** ist literaturbekannt und bedient sich der Gabriel-Synthese zur Herstellung primärer Aminogruppen. Die Syntheseroute ist in der folgenden Abbildung skizziert (Abb. 128).

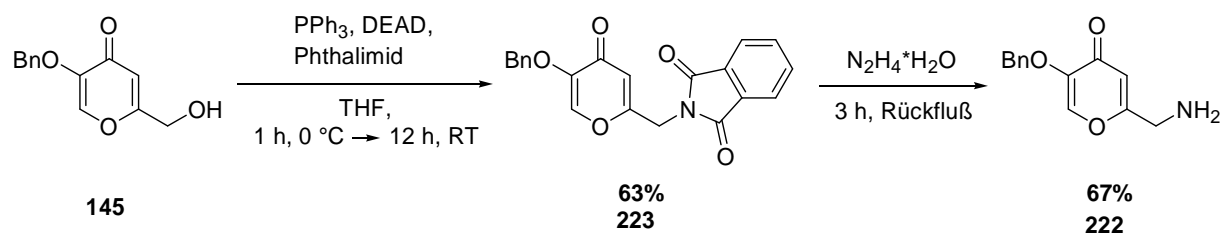


Abb. 128 Darstellung von primären Aminen aus OH-Gruppe mit Hilfe der Gabriel-Synthese.

Um die Polarität von Verbindung **222** zu verringern, wurde ihre freie Aminofunktion mit Boc_2O zur Reaktion gebracht. Danach wurde die neu entstandene Verbindung **224** mit 1,3-Diaminopropan umgesetzt, um die Durchführbarkeit des Reaktionsweges zu untersuchen (Abb. 129).

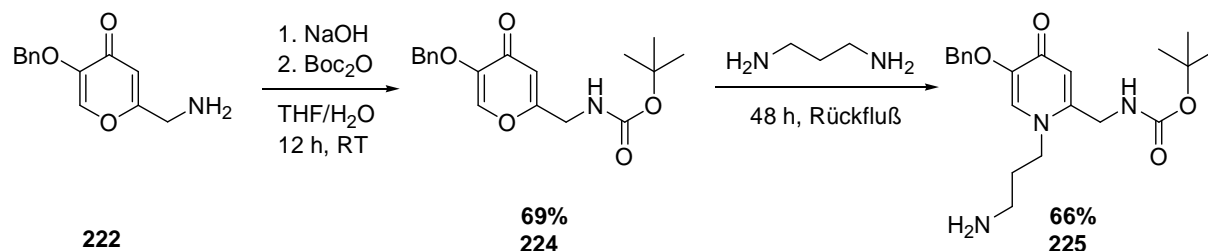


Abb. 129 Schutz der aminischen Seitenkette in **222** mit Boc_2O und die anschließend Umsetzung von **224** mit 1,3-Diaminopropan zum Kojisäurederivat **225**.

Da sich der Schwerpunkt der Synthesen lukrativeren Verbindungen zuwandte, wurden an diesem Abschnitte des Projektes keine weiteren synthetischen Bemühungen unternommen.

3.4.1. Etherderivate der Kojisäure

Ausgehend von den Ergebnissen der bereits herausgefundenen Struktur-Wirkungs-Beziehungen und den daraus resultierenden Hinweisen auf die Topographie der Bindetasche aus dem Homologiemodelling, lassen sich weitere Derivate der Kojisäure (**12**) ableiten, bei denen Strukturvariationen eine verstärkte Hemmung des Enzyms erwarten lassen.

Wie bereits erwähnt und in Abb. 125 gezeigt, ist vermutlich die Abstoßung zwischen der polaren Hydroxymethyl-Partialstruktur der Kojisäure (**12**) und einer hydrophoben

Region im aktiven Zentrum der humanen Tyrosinase der Grund für die schlechte Hemmung der Substanzen. Um diese Problematik zu umgehen, wurden synthetische Bemühungen unternommen, die alkoholische OH-Gruppe in einen Ether umzuwandeln. Alle Synthesen starteten mit dem einfach benzyl-geschützten Kojisäure-Derivat **145**, dessen noch freie Hydroxylfunktion jedoch deutlich weniger sauer ist als die zuvor mit Benzylbromid umgesetzte phenolische Hydroxygruppe. Um beispielsweise den gewünschten Methylether zu erhalten, ist der Einsatz starke Basen wie NaH nötig, in deren Anwesenheit Verbindung **145** nicht stabil ist. Aus diesem Grund lieferten erste Versuche für die Darstellung des Methylethers **226** nur Ausbeute von ca. 5%. Eine parallel laufende Synthese, bei der statt Methyliodid Benzylbromid eingesetzt wurde, lieferten ähnlich moderate Ausbeuten (Abb. 130).

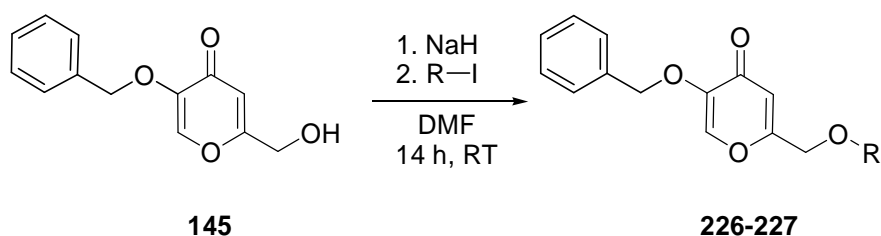
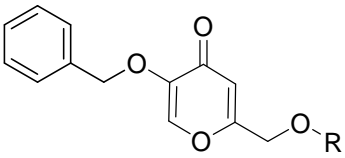


Abb. 130 Reaktionsgleichung für die Substitution der freien OH-Gruppe in Verbindung **145** mit Methyliodid oder Benzylbromid.

Tab. 26 Isolierte Ausbeuten für die erhaltenen Ether bei der Umsetzung von **145** mit Methyliodid oder Benzylbromid.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Methyl	226	17%
2	Benzyl	227	31%

Obwohl die Reaktionsbedingungen optimiert werden konnten, so dass höhere Ausbeuten für die **226** und **227** erhalten wurden, blieb die Herstellung der beiden Ether anspruchsvoll und arbeitsintensiv. Aus diesem Grund wurden die entsprechenden Thioether-Derivate synthetisiert, da der Schwefel wegen seiner größeren Nukleophi-

lie reaktiver ist und somit weniger basische Reaktionsbedingungen für eine Umsetzung mit der alkoholischen OH-Gruppe herrschen müssen. Das Edukt für die Thioetherderivate von Kojisäure (**12**) war in allen Fällen Chlorkojisäure (**187**), die anschließend mit dem gewünschten Alkanthiol zur Reaktion gebracht wurde (Abb. 131).

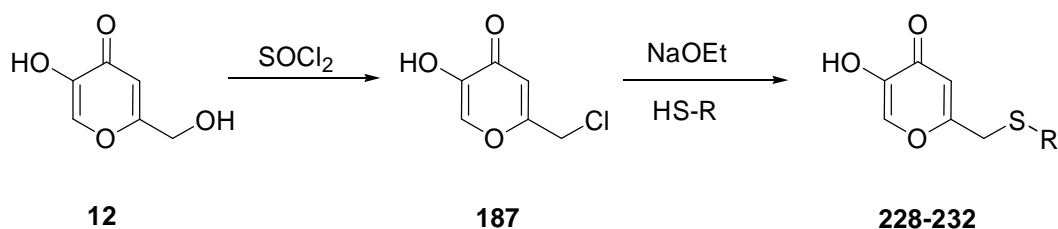


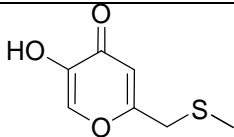
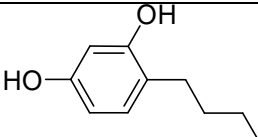
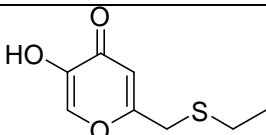
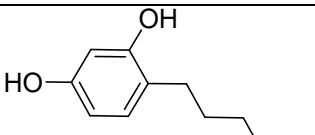
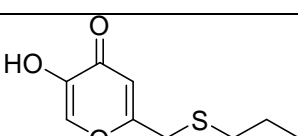
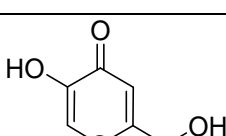
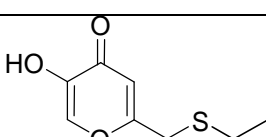
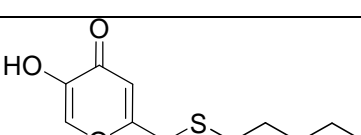
Abb. 131 Einführung einer Thioether-Partialstruktur in Kojisäure (**12**).

Tab. 27 Erhaltene Ausbeuten für die Reaktion von Chlorkojisäure (**187**) mit Alkanthiolen.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Methyl	228	44%
2	Ethyl	229	67%
3	Neopropyl	230	50%
4	Isopropyl	231	57%
5	Pentyl	232	76%

Um zu überprüfen, ob die Thioether-Derivate **228-232** eine größere Hemmwirkung zeigen als die Kojisäure (**12**), wurden sie an der humanen Tyrosinase getestet. Die aus den Testungen erhaltenen K_i -Werte sind in Tab. 28 aufgelistet. Zum Vergleich sind außerdem die K_i -Werte von Rucinol (**18**), Hexylresorcinol (**19**) sowie der standardmäßig verwendete Kojisäure (**12**) mit aufgeführt.

Tab. 28 An der humanen Tyrosinase gemessene K_i -Werte für die Thioetherderivate der Kojisäure 228-232. Die K_i -Werte von Rucinol (18), Hexylresorcinol (19) und Kojisäure (12) sind zum Vergleich aufgeführt.

Verbindung	K_i [μM]	Verbindung	K_i [μM]
 228	46.3	 18	8.90
 229	18.7	 19	26.1
 230	26.6	 12	186
 231	49.8		
 232	45.8		

Wie aus Tab. 27 ersichtlich, zeigt der Ethylthioether **229** die stärkste Hemmung der humanen Tyrosinase, wobei sein K_i -Wert noch unter dem von Hexylresorcinol (**19**) liegt. Seine räumliche Orientierung innerhalb des aktiven Zentrums ist in Abb. 132 a.) gezeigt und lässt eine günstige Interaktion mit Met185 oder Trp80 erahnen. Für das in Abb. 132 b.) gezeigte Isopropylderivat **231** wurde ebenfalls eine dreidimensionale Darstellung der Substanz in der Bindetasche angefertigt, anhand dessen sich vermuten ließ, dass der sperrige Alkylrest wahrscheinlich eine ungünstige Orientierung innerhalb der Bindetasche einnimmt.

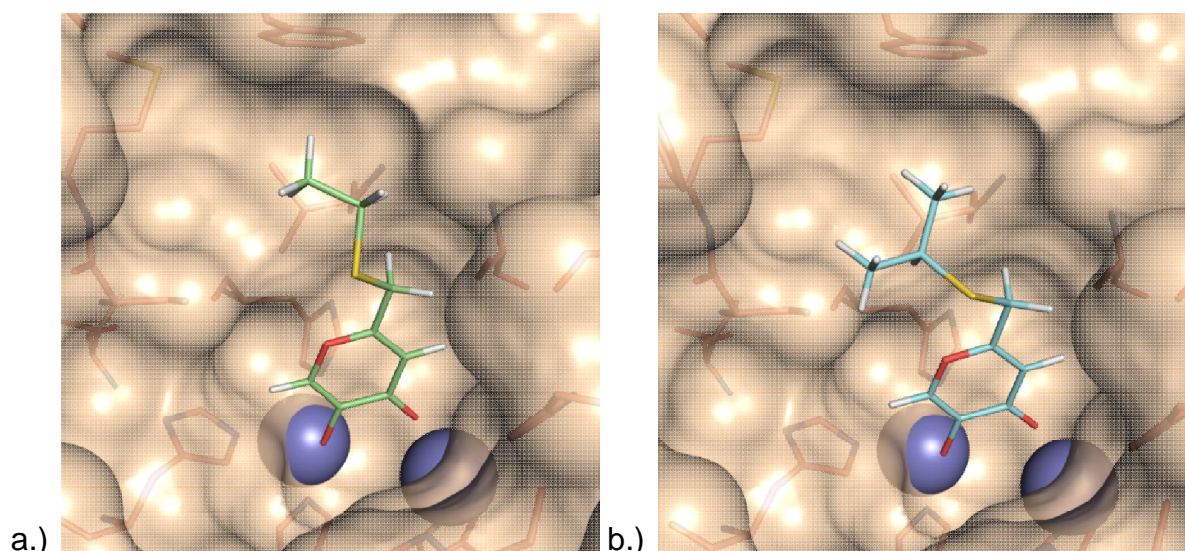


Abb. 132 Räumliche Orientierung der Thioether **229** [links] und **231** [rechts] in der Substratbindetasche der humanen Tyrosinase, die anhand des verfeinerten Homologiemodells erstellt wurde.

Innerhalb der Verbindungsreihen **228-232** lässt sich der Trend erkennen, dass die Inhibitorstärke mit steigender Länge der aliphatischen Seitenkette abnimmt. Für die schlechten Ergebnisse beim Methylether **228** lieferte das Homologiemodell jedoch keine Erklärung. Es kann in diesem Zusammenhang nur vermutet werden, dass die Seitenkette zu kurz ist, um mit den Aminosäureresten der Bindetasche zu interagieren.

Weitere Berechnungen und Docking-Studien im Arbeitskreis von Prof. Dr. Klebe ergaben, dass sich auch für Sulfon- bzw. Sulfoxid-Derivate der Kojisäurethioether **228-232** günstige Wechselwirkungen und gute inhibitorische Eigenschaften erwarten ließen. Darüberhinaus gelten Thioether-Partialstrukturen in potentiellen Wirkstoffkandidaten als unerwünscht und sollten deshalb durch die stabileren Sulfon-Teilstrukturen ausgetauscht werden, die häufig in Wirkstoffen zu finden sind. Die Ergebnisse von Docking-Studien für zwei Sulfonderivate sind in Abb. 133 gezeigt.

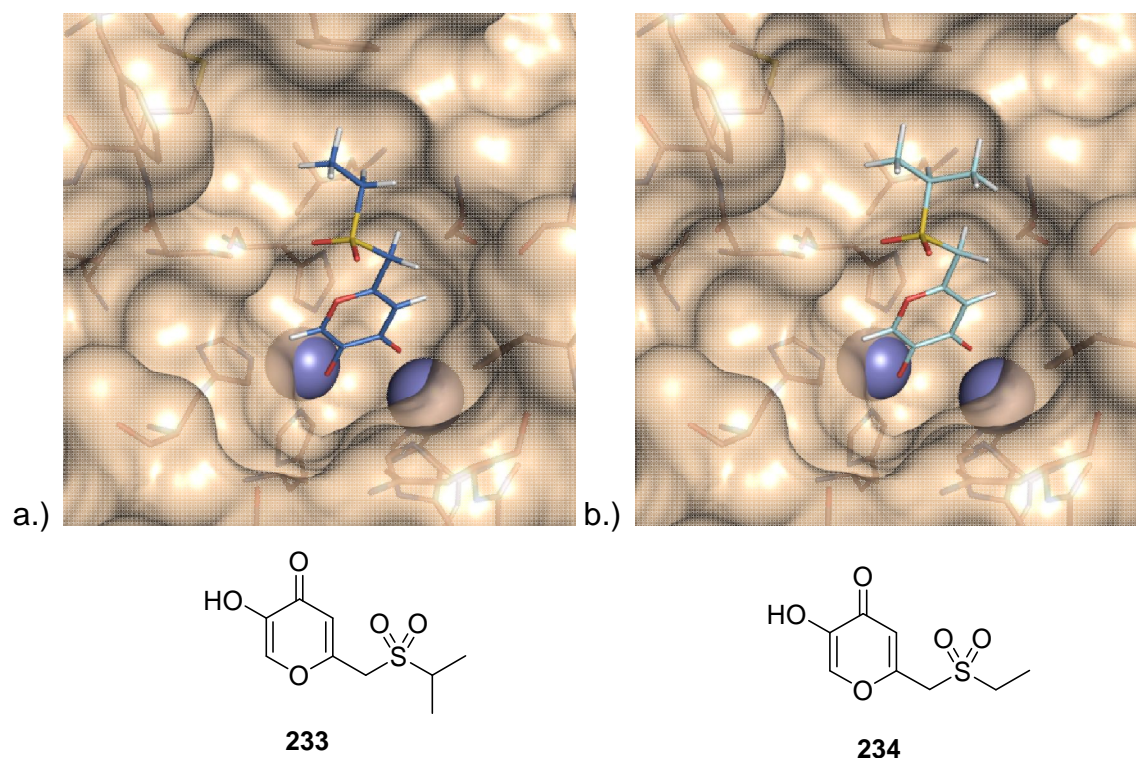


Abb. 133 Ergebnisse der Docking-Studien für die Sulfonderivate **233** und **234**, die durch Oxidation aus **229** bzw. **231** gewonnen werden können.

a.) Position von 5-Hydroxy-2-(propan-2-sulfonylmethyl)-4*H*-pyran-4-on (**233**) im aktiven Zentrum des humanen Enzyms. b.) Räumliche Ausrichtung von 2-Ethansulfonylmethyl-5-hydroxy-4*H*-pyran-4-on (**234**) in der Substratbindetasche.

Die Sulfone konnten durch Oxidation direkt aus den jeweiligen Thioethern **228-231** gewonnen werden. Das hierfür benötigte Reagenz war Oxone®, das Peroxomonosulfat als Oxidationsmittel enthält (Abb. 134).

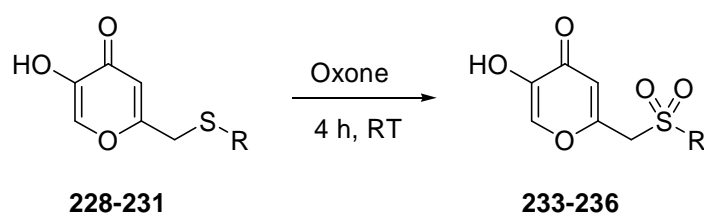
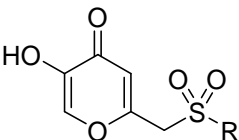


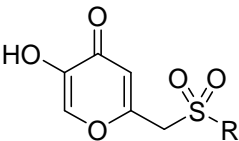
Abb. 134 Reaktionsgleichung, nach welcher die Thioether **228-231** mit dem Oxidationsmittel Oxone® zu den gewünschten Sulfonen **233-236** oxidiert werden.

Tab. 29 Ausbeuten für die Oxidationsreaktion der Thioether zu den Sulfonen 233-236.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Methyl	235	8%
2	Ethyl	234	17%
3	Isopropyl	233	3%
4	Neopropyl	236	9%

Bei den nachfolgenden Testungen am humanen Enzym wurden für die Sulfone **234-236** deutlich schlechtere K_i -Werte gemessen als für die analogen Thioether (Tab. 30). Das Isopropyl-Derivat **233** wurde nicht in die Testreihe aufgenommen, weil sich die anderen Derivate **235-236** am Enzym inaktiv zeigten. Das Homologiemodell kann in diesem Fall keine zufriedenstellende Erklärung liefern, warum die Sulfone **234-236** trotz positiver Vorhersagen aus dem Docking über keine gute Hemmwirkung verfügen.

Tab. 30 Gemessenen K_i -Werte für die Sulfone 234-236 an der humanen Tyrosinase.

			
Eintrag	R	K_i [μ M]	Hemmtyp
1	Methyl	841	Nicht-kompetitiv
2	Ethyl	518	Nicht-kompetitiv
3	Neopropyl	524	Nicht-kompetitiv

Weitere synthetische Anstrengungen zur Gewinnung von Kojisäurederivaten mit Sulfon-Strukturelement wurden aufgrund der Testergebnisse (Tab. 30) nicht unternommen. Stattdessen wurde für weitere Docking-Untersuchungen (Abb. 135) exemplarisch ein Vertreter der Reihe gewählt, aus dem bei positiver Vorhersage anschließend ein Sulfoxid-Derivat gewonnen werden sollte.

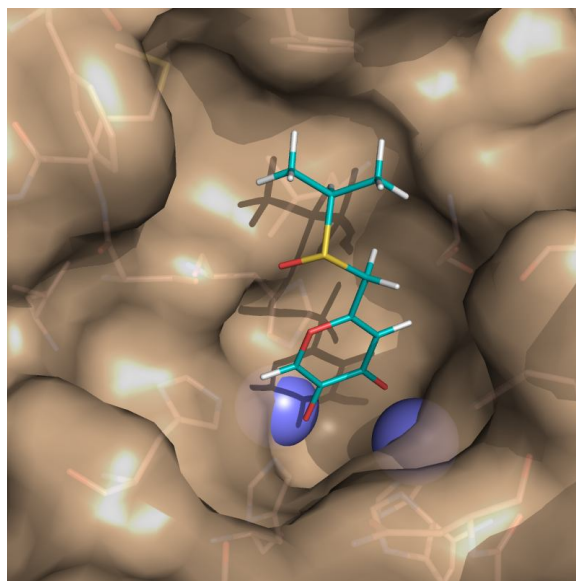


Abb. 135 Lage des exemplarisch ausgewählten 5-Hydroxy-2-(propan-1-sufinylmethyl)-4*H*-pyran-4-ons (**237**) in der Bindetasche der humanen Tyrosinase.

Nachdem aufgrund der Docking-Untersuchung eine positive Vorhersage bezüglich der Hemmung des Tyrosinase durch 5-Hydroxy-2-(propan-1-sufinylmethyl)-4*H*-pyran-4-on (**237**) gemacht werden konnte, wurde der Thioether **230** erneut mit Oxone zur Reaktion gebracht. Um das Schwefelatom in **230** nicht bis zum entsprechenden Sulfon zu oxidieren, wird der Versuchsansatz bereits nach zwei Minuten mit wässriger Natriumthiosulfit-Lösung aufgearbeitet (Abb. 136).

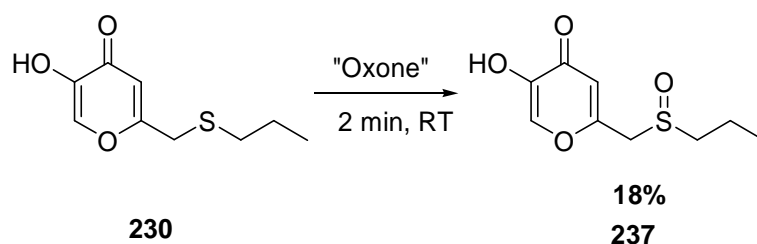


Abb. 136 Oxidation des Thioether **230** zum entsprechenden Sulfon **237**.

Die Hemmung der Tyrosinase war für Verbindung **237** ebenfalls gering. Es wurde ein K_i -Wert von 796 μM bestimmt. Da diese Strukturvariation keinen deutlichen Unterschied der inhibitorischen Stärke im Vergleich zu **230** oder **236** erbrachte, wurde die Idee verworfen, Sulfoxid-Derivate dieser Substanzklasse als zukünftige Wirkstoffkandidaten zu gewinnen.

Da noch keine Testdaten für die Derivate der Kojisäure- bzw. Mimosin mit basischer Seitenkette bei Beginn der nächsten Synthesesequenz vorlagen, wurde versucht auch einige der Thioetherderivate der Kojisäure (**12**) mit Alkylaminen oder Diaminen zur Reaktion zu bringen (Abb. 137). Bevor die Einführung der Amine in das 4*H*-Pyran-4-on-Gerüst der Thioether jedoch stattfinden konnte, wurde vorher die phenolische Gruppe mit Benzylbromid zur Reaktion gebracht (Abb. 138).

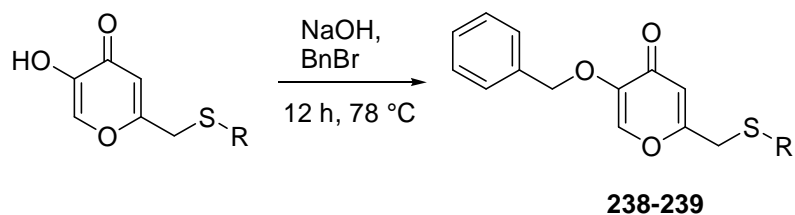
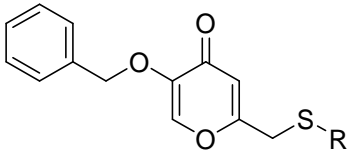


Abb. 138 Schutz der OH-Gruppe mit Benzylbromid.

Tab. 31 Isolierte Ausbeuten für die benzylgeschützten Derivate 238 und 239.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Ethyl	238	54%
2	Isopropyl	239	30%

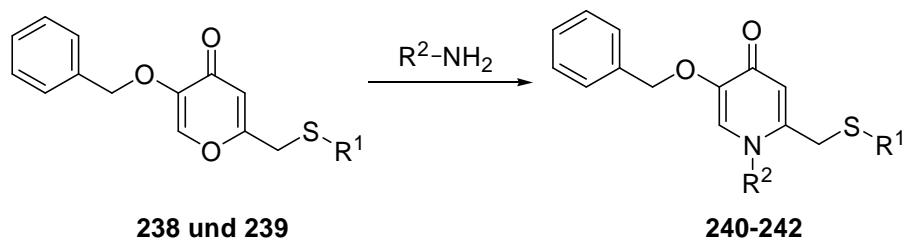
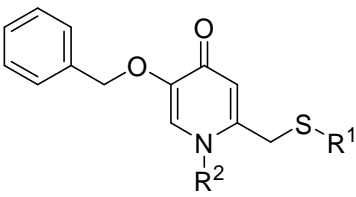


Abb. 139 Reaktion der Thioetherderivate 238 und 239 mit Alkylaminen.

Tab. 32 Erzielte Ausbeuten für die Umsetzung von 238 und 239 mit Alkylaminen.

				
Eintrag	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute
1	Ethyl	Butyl	240	22%
2	Ethyl	Propylamin	241	81%
3	Isopropyl	Ethylamin	242	19%

Bei der Freisetzung der phenolischen Gruppe in **240-242** gestaltete sich die Entfernung der Benzylschutzgruppe ungeahnt schwierig. Diese häufig verwendete Schutzgruppe erweist sich hier als nachteilig, da bei ihrer Abspaltung unter hydrogenolytischen Bedingungen die Doppelbindungen im 4*H*-Pyran-4-on-Gerüst ebenfalls reduziert werden. Die Reduktion ist jedoch nicht vollständig und es treten Produktgemische auf, deren Trennung nicht möglich war. Diese Problematik trat hier erstmals in Erscheinung. Sie wiederholt sich aber, sobald in der Seitenkette in 2-Position ein etherartiges Strukturelement auftritt (Abb. 139). Möglicherweise hätte eine Änderung des Katalysatorsystems oder eine Abspaltung unter den Bedingungen einer Transferhydrierung den gewünschten Erfolg gebracht. Da die Einführung einer neuen Schutzgruppe als schnellere Lösung angesehen wurde, wurde auf eine Optimierung der Reaktionsbedingungen an dieser Stelle verzichtet.

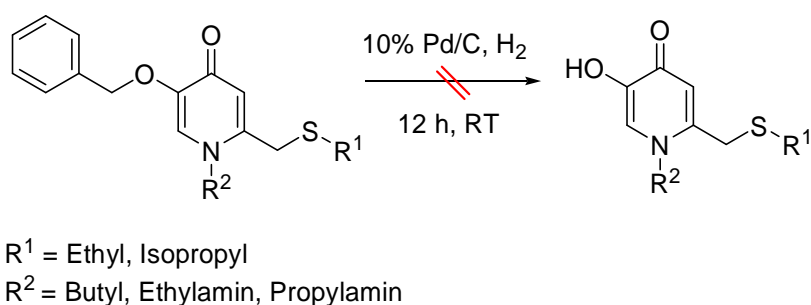


Abb. 140 Versuche zum Entfernen der Benzylschutzgruppe unter hydrogenolytischen Bedingungen.

Um zu überprüfen ob das Thioether-Strukturelement oder die Einführung der Amine die Probleme beim Entfernen der Benzylschutzgruppe verursacht, wurden Probever-

suche an den Thioethern **238** und **239** unternommen, welche die gleichen Beobachtungen lieferten. Auch mit der Methode der „Transferhydrierung“ konnte die Schutzgruppe nicht entfernt werden, ohne dass die Doppelbindungen des Pyranon-Gerüsts zu Einfachbindungen reduziert werden (Abb. 141).

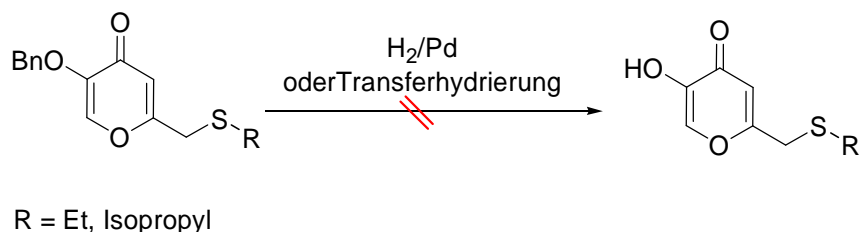


Abb. 141 Probeversuche zum Entfernen der Benzylschutzgruppe aus den Thioethern **238** und **239** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Anhand der durchgeführten Versuche lässt sich für den weiteren Syntheseweg sagen, dass für die Umsetzung von beispielsweise den Thioethern die Benzylschutzgruppe nicht mehr die Schutzgruppe der Wahl ist. Als alternative Schutzgruppe wurden eine Tritylgruppe und eine TBDMS-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-Schutzgruppe erprobt (Abb. 142). Die Tritylschutzgruppe lässt sich dabei unter milden, sauren Bedingungen abspalten, unter denen die Kojisäure stabil sein sollte. Die Silyl-Schutzgruppe hingegen wird durch Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid (Bu_4NF) abgespalten.

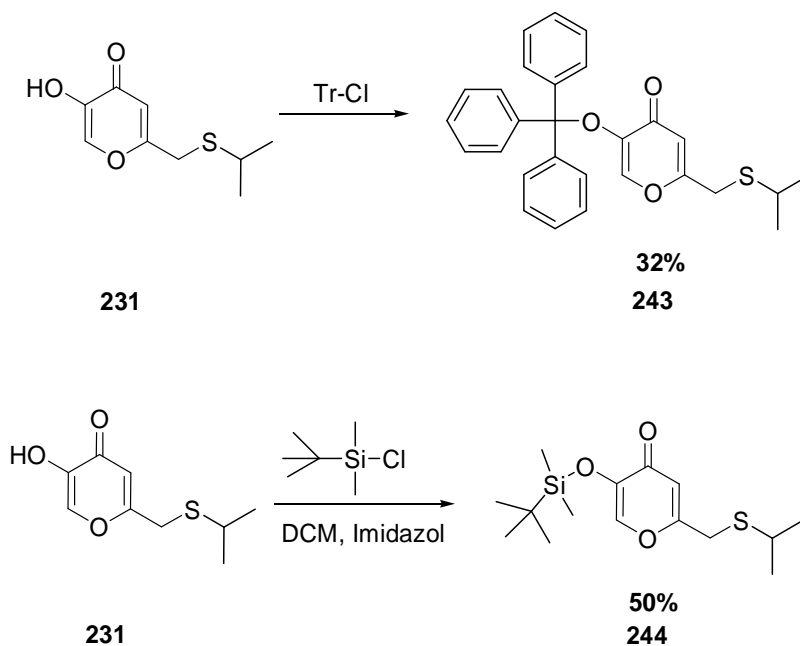


Abb. 142 Einführung von alternativen Schutzgruppen in das 5-Hydroxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4*H*-pyran-4-on (**231**).

Während sich die Einführung der beiden neuen Schutzgruppen als unproblematisch erwies, stellte sich die anschließende Insertion der primären Amine in das 4*H*-Pyran-4-on-Gerüst als synthetisches Problem heraus. Trotz intensiver Variation der Reaktionsbedingungen konnte keine Umsetzung zwischen **243** bzw. **244** und den ausgewählten Aminen beobachtet werden (Abb. 143). Dabei spielte es keine Rolle, ob es sich um ungeschützte Diamine oder um einfach boc-geschützte Verbindungen handelte.

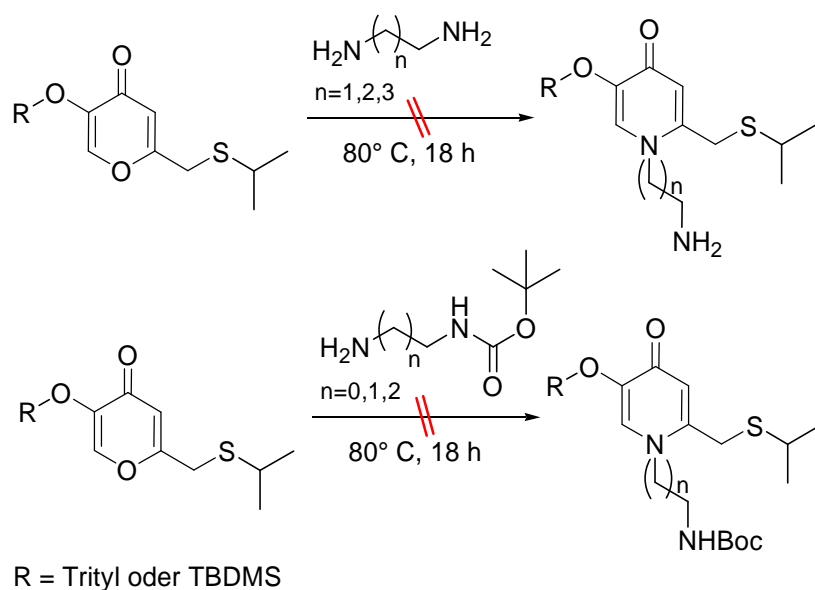


Abb. 143 Umsetzung der Trityl- bzw. TBDMS-geschützten Kojisäure-Thioether **243** und **244** mit verschiedenen primären Aminen.

Als weitere Möglichkeit zum Schutz der phenolischen OH-Gruppe wurde die PMB-Schutzgruppe in Betracht gezogen, da sie strukturell zwar der Benzylschutzgruppe ähnelt, aber unter sauren Reaktionsbedingungen entfernt werden kann (Abb. 144).

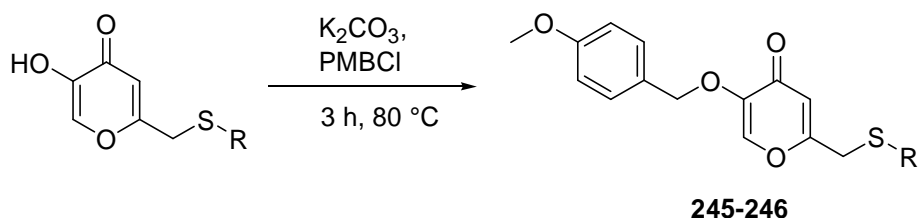
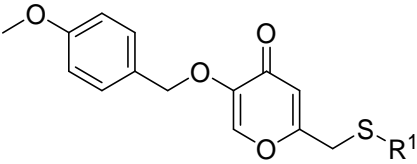
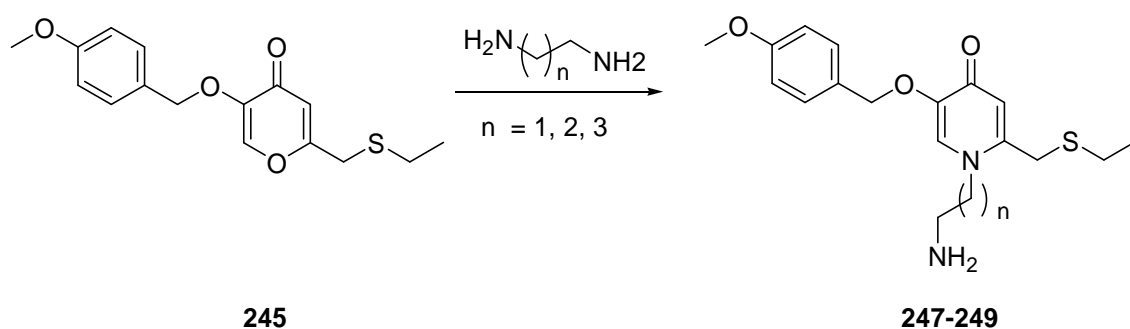


Abb. 144 Alkylierung der phenolischen Gruppe durch Umsetzung *p*-Methoxybenzylchlorid.

Tab. 33 Ausbeuten für die Reaktion von **229** und **230** mit *p*-Methoxybenzylchlorid.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Ethyl	245	44%
2	Isopropyl	246	29%

Mit PMB-Ether als Schutzgruppe verlief die Umsetzung von **245** und **246** mit ausgesuchten Diaminen erfolgreich (Abb. 145). Es wurde hauptsächlich die Verbindung **245** zur Reaktion gebracht, da in der Reihe der Thioether **229-232** für den Ethylsubstituent die besten K_i -Werte gemessen wurden. Verbindung **246** hingegen wurde zum einem mit 1,3-Diaminopropan zur Reaktion gebracht und zum anderen mit Glycinamid-Hydrochlorid. Die Umsetzung mit dem Glycinamid-Hydrochlorid erfolgte, weil erprobt werden sollten, ob auch Amide zur Reaktion gebracht werden könnten (Abb. 145). Ein amidisches Strukturelement am Ende der eingeführten Seitenkette hätte den Vorteil, dass es keine Probleme bei der Reinigung der Endstufe nach Freisetzung der phenolischen Gruppe geben würde.

Abb. 145 Einschub von Diaminen in das 4*H*-Pyran-4-on-Gerüst des Thioethers **245**.

Tab. 34 Erhaltenen Ausbeuten für die Umsetzung von Verbindung 245 mit verschiedenen primären Diaminen.

Eintrag	n	Produkt	Ausbeute
1	1	247	30%
2	2	248	35%
3	3	249	25%

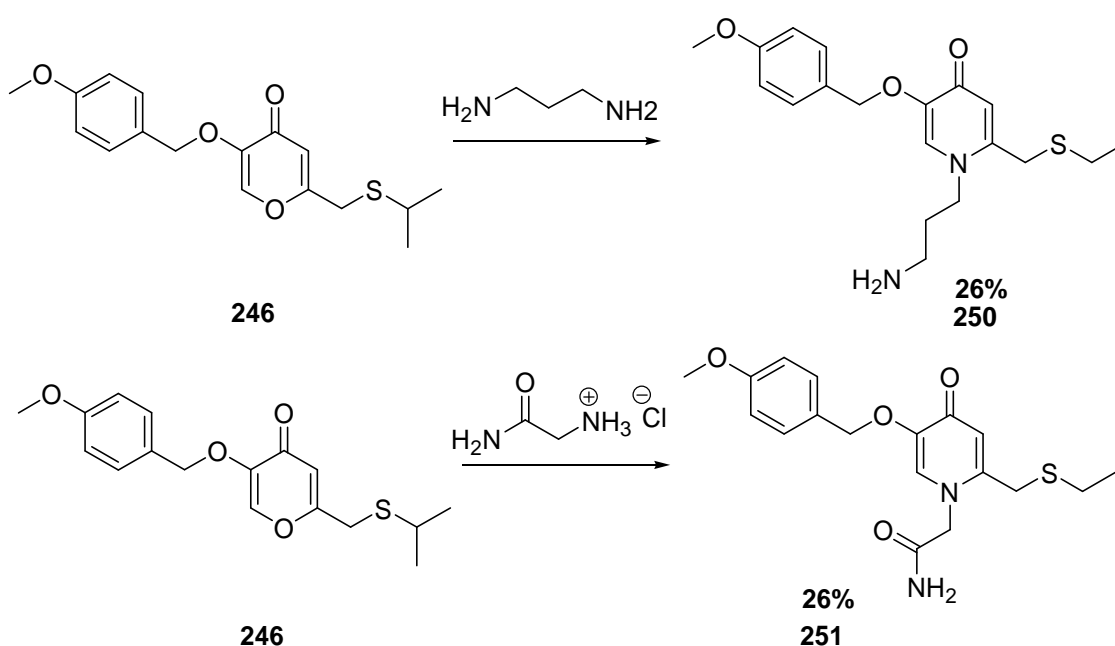


Abb. 146 Reaktion von Thioether 246 mit 1,3-Diaminopropan zu 250 oder mit Glycinamid-Hydrochlorid zu Verbindung 251.

Um im finalen Schritt die PMB-Schutzgruppe zu entfernen, wurden die Verbindungen **247-249** und **250** und **251** mit Trifluoressigsäure (TFA) umgesetzt. Außer Verbindung **251** wurden die Substanzen **247-249** sowie **250** nochmal für 1 h mit einer 4N HCl/Dioxan-Mischung zur Reaktion gebracht, um die Endstufe in Form des Hydrochlorids isolieren zu können (Abb. 147).

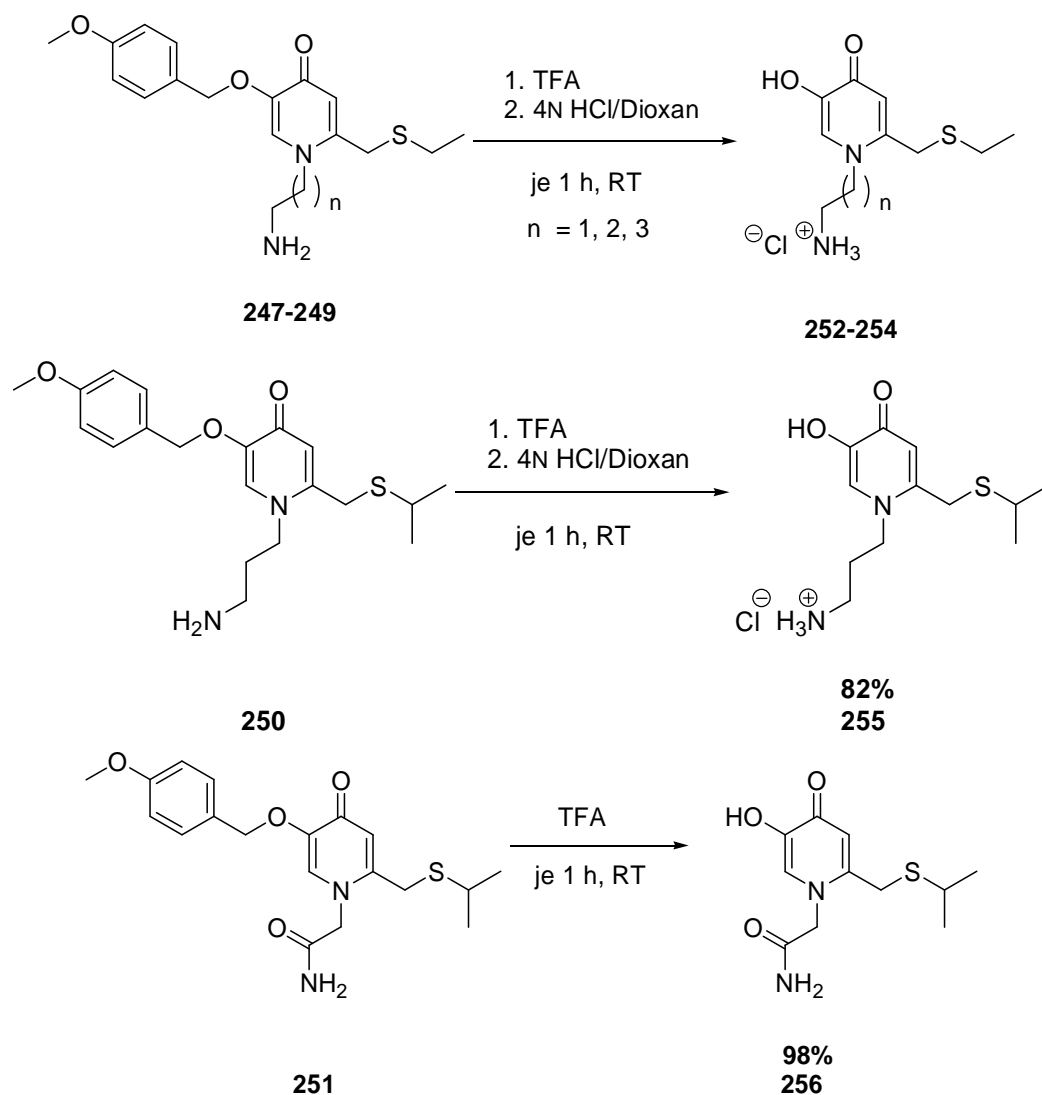
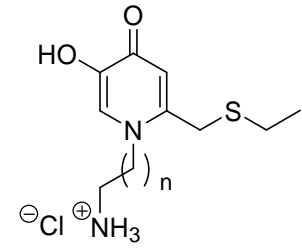


Abb. 147 Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit TFA und anschließende Protonierung der Aminofunktion durch Umsetzung mit 4N HCl/Dioxan-Lösung.

Tab. 35 Erzielte Ausbeuten für den Umsetzung von 247-249 mit TFA und 4N HCl/Dioxan-Lösung.

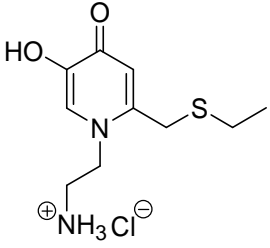
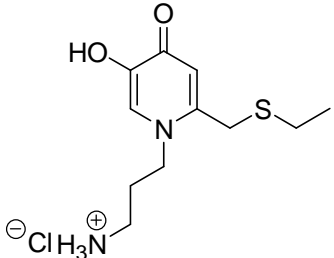
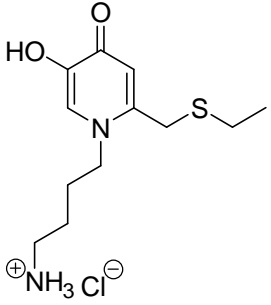
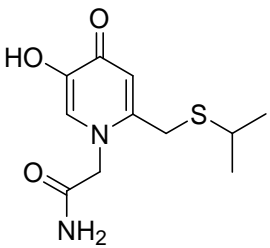
				
Eintrag	n	Produkt	Ausbeute	
1	1	252	88%	
2	2	253	97%	
3	3	254	79%	

Von den in Abb. 147 gezeigten Substanzen wurden nur Verbindungen **252-254** und **256** am humanen Enzym vermessen. Die Messreihe sollte abschließende Erkenntnisse darüber liefern, ob die Einführung von polaren Seitenketten in die Thioetherderivat **229** und **231** die ermittelte Inhibitorstärke verbessert oder nicht. Die erhaltenen K_i -Werte sind in Tab. 36 aufgeführt. Für Verbindung **255** wurden keine Hemmstudie mehr durchgeführt, da sich die Verbindungen **252-254** am humanen Enzym bereits als inaktiv erwiesen.

Anhand der Ergebnisse lässt sich erkennen, dass die Einführung einer polaren Seitenkette die K_i -Werte für **229** bzw. **231** deutlich erhöht hat. Wurde für **229** ein K_i -Wert von 18.7 μM gemessen, so ist bereits der für das Derivat mit der Ethylamin-Seitenkette **252** mit 380 μM um das 20-fache größer. Der Trend setzt sich für die längerketigen Verbindungen **253** und **254** fort, verläuft innerhalb der Reihe jedoch nicht einheitlich. So zeigt das Derivat **253** eine geringfügig bessere Hemmwirkungen gegenüber dem Enzym als die Verbindung **254**. Eine eindeutige Erklärung für dieses Phänomen konnte anhand des Homologiemodells nicht gefunden werden. Es scheint sich allerdings die Struktur-Wirkungs-Beziehung zu bestätigen, dass die Anwesenheit von Seitenketten mit freien Aminofunktionen die Hemmwirkung insgesamt gesehen verschlechtert, woraus sich ergibt, dass die Adressierung des polar negativen Bereiches innerhalb der Substratbindetasche für die Inhibitorstärke nicht essentiell ist. Aus diesem Grund sollte die Wechselwirkung mit dieser Region der Bindetasche bei der zukünftigen Strukturoptimierung der Substanzen vermieden werden.

Verbindung **256** zeigt innerhalb dieser Testserie den höchsten K_i -Wert mit 736 μM . Die geringe Hemmwirkung für diese Substanz beruht wahrscheinlich auf den gleichen Gründen wie für **252-254**. Eine eindeutige Erklärung ist aber auch in diesem Fall anhand des Homologiemodells nicht zu finden.

Tab. 36 **Ermittelte K_i -Werte sowie der dazugehörige Hemmtyp für die Verbindungen 252-254 sowie 256.**

Verbindung	Produkt	K_i [μM]	Hemmtyp
	252	380 ± 27.6	nicht kompetitiv
	253	361 ± 27.7	nicht kompetitiv
	254	366 ± 31.3	nicht kompetitiv
	256	736 ± 110	nicht kompetitiv

3.4.2. Synthese der peptidomimetischen Verbindung 37

Wie bereits erwähnt wurde in ersten Schritten zur Synthese neuer Tyrosinase-Inhibitoren mit der Herstellung der peptidomimetischen Verbindung **37** begonnen, die sich retrosynthetisch in die folgenden Edukte zerlegen lässt (Abb. 148).

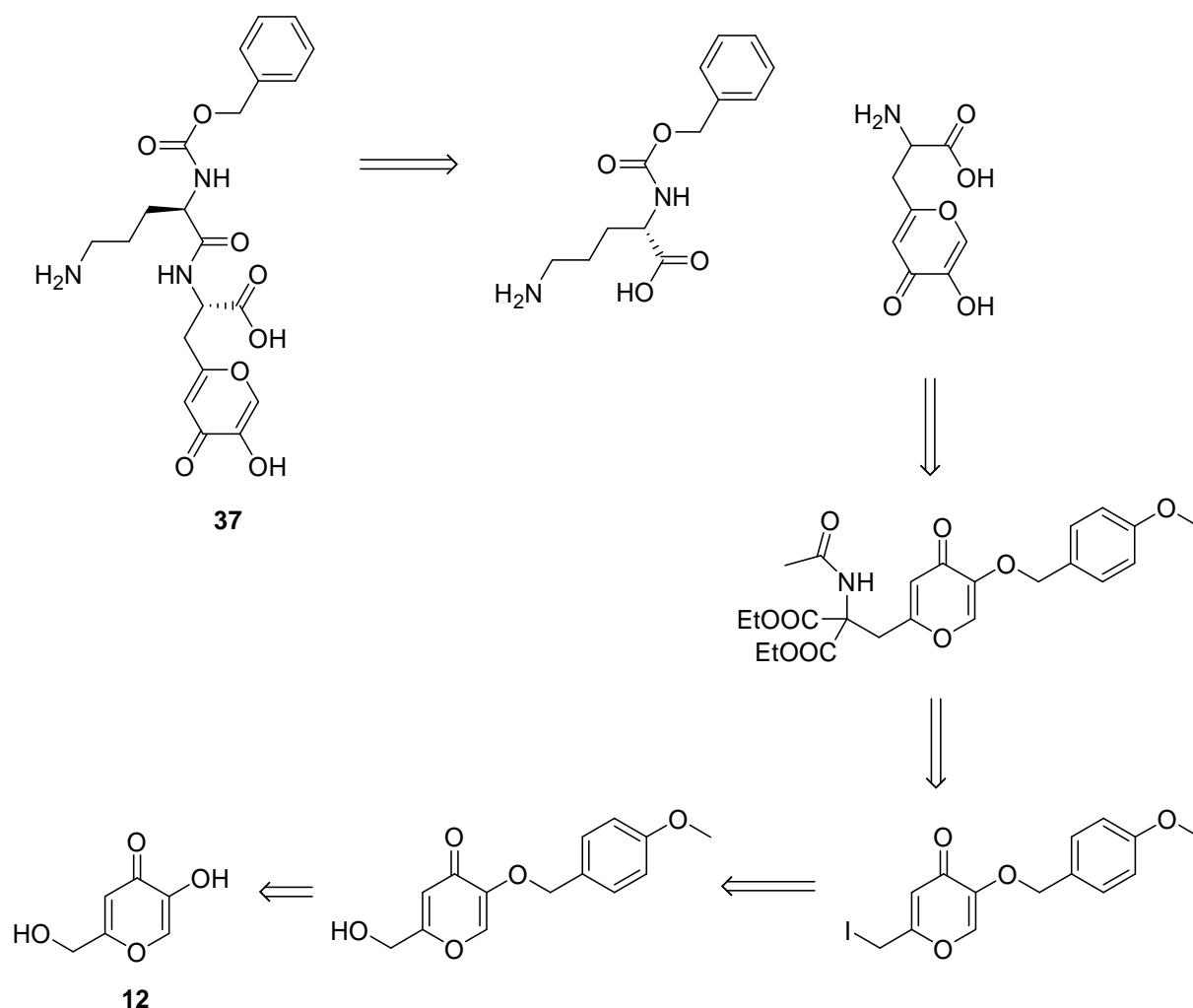


Abb. 148 Retrosyntheseschema für die peptidomimetische Verbindung **37**.

Wie in Abb. 148 erkennbar, beginnt die Synthese von Verbindung **37** mit Kojisäure (**12**), deren phenolische Gruppe im ersten Schritt analog einer literaturbekannten Vorschrift^[138] mit PMBCl zur Reaktion gebracht wird. Die unsubstituierte Hydroxylgruppe des so erhaltenen 2-Hydroxymethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-ons (**257**) wurde anschließend mit Sulfonsäurechloriden umgesetzt^[11] (Abb. 149), da auf diese Weise eine gute Abgangsgruppe erzeugt werden sollte für die sich anschließende nukleophile Substitutionsreaktion mit Natriumhalogeniden^[11] (Abb. 150).

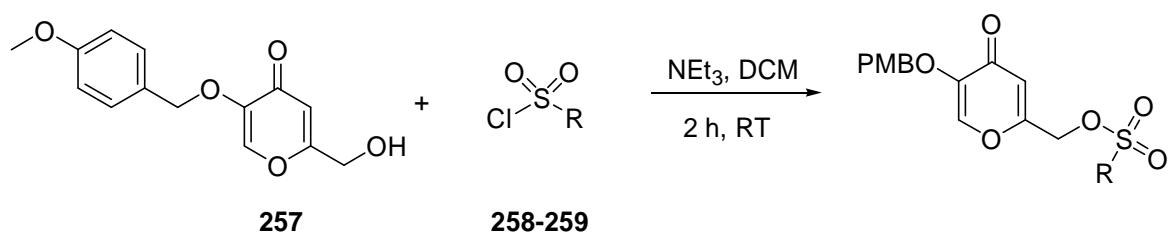


Abb. 149 Funktionalisierung der unsubstituierten Hydroxygruppe in **257** mit Sulfonsäurechloriden.

Tab. 37 Isolierte Ausbeuten für die Umsetzung von **257** mit Sulfonsäurechloriden.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Methyl	258	81%
2	Tolyl	259	60%

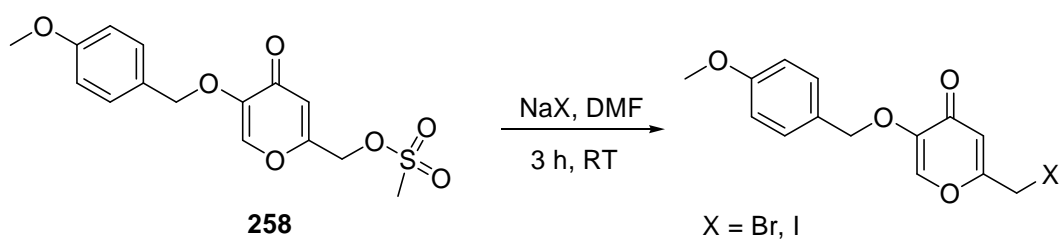
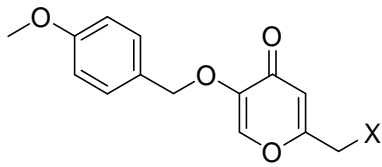


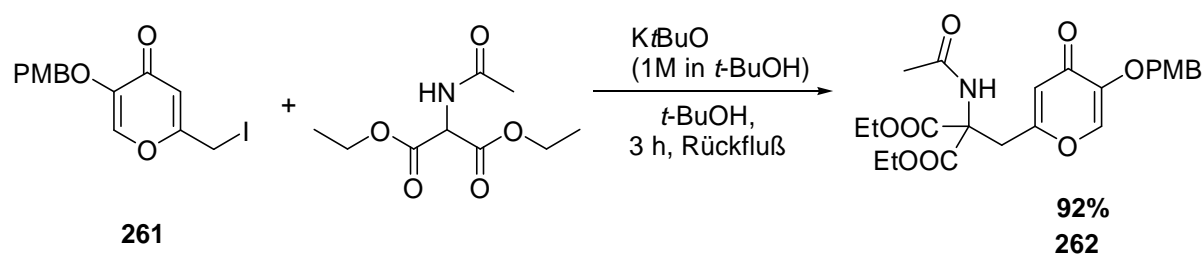
Abb. 150 Nukleophile Substitutionsreaktion, bei der Verbindung **258** mit einem Natriumhalogenid umgesetzt wurde.

Bei der Umsetzung wurde nur Verbindung **258** verwendet, während das entsprechende Derivat **259** aufgrund seiner besseren Abgangsgruppe genutzt werden sollte, um die kupferbindende Gruppe einzuführen.

Tab. 38 Isolierte Ausbeuten für die Umsetzung von **258** mit Natriumhalogeniden.

			
Eintrag	X	Produkt	Ausbeute
1	Bromid	260	81%
2	Iodid	261	60%

Analog einer Patentvorschrift wurde ausgehend von 2-Iodmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-on (**261**) eine Umsetzung mit 2-Acetylaminalonsäurediethylester durchgeführt. Die Reaktion lieferte ebenfalls gute Ausbeuten (> 90%), wenn statt dem Kojisäurederivat **261** die Verbindung **260** als Edukt für die Umsetzung mit Acetylaminalonsäurediethylester gewählt wird. Aus diesem Grund wurde willkürlich Verbindung **261** als Edukt für alle nachfolgenden Synthesen von 2-Acetylamino-2-(5-(4-methoxybenzyloxy)-4-oxo-4*H*-pyran-2-ylmethyl)malonsäurediethylester (**262**) gewählt (Abb. 151).

Abb. 151 Umsetzung von Verbindung **261** mit Acetylaminalonsäurediethylester zum Kojisäurederivat **262**.

Um im nächsten Schritt das für die Kupplung mit dem kommerziell erhältlichen, Cbz-geschützten (*L*)-Ornithinderivat vorgesehen (*DL*)-3-(5-Hydroxy-4-oxo-4*H*-pyran-2-yl)-alanin (**263**) zu erhalten, sollte in Verbindung **262** durch Umsetzung mit 4*N* Schwefelsäure die Acetylschutzgruppe abgespalten sowie die Ethylester-Strukturelemente gespalten und eine der daraus entstehende Carbonsäurefunktionen durch Decarboxylierung entfernt werden. Die PMB-Schutzgruppe wird unter diesen sauren Reaktionsbedingungen gleichzeitig abgespalten. Trotz mehrfacher Wiederholung unter

Variation der Synthesebedingungen gelang es nicht die Verbindung **263** aus dem Rohproduktgemisch zu isolieren (Abb. 152).

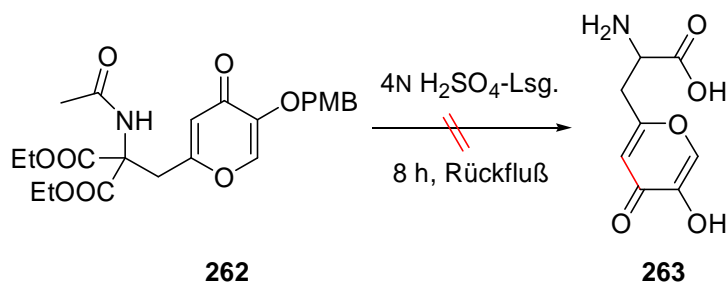


Abb. 152 Freisetzung der Amino- und Hydroxygruppe sowie Decarboxylierung von Verbindung **262**.

Um die Problematik zu umgehen, welche die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe für die Isolation von **263** aus dem Rohproduktgemisch mit sich bringt, sollte die Syntheseroute dahingehend variiert werden, dass die phenolische Gruppe der Kojisäure (**12**) im ersten Schritt mit Benzylbromid zur Reaktion gebracht wird statt mit PMBCl (Abb. 153).

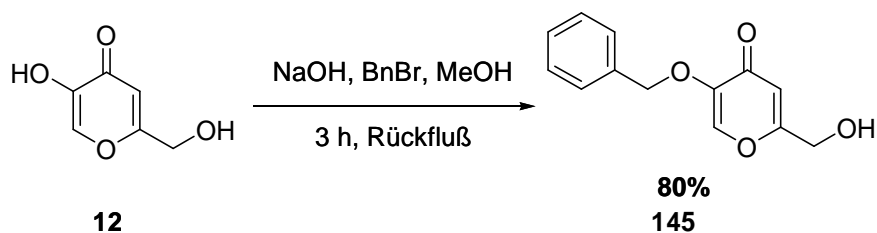


Abb. 153 Benzylierung der phenolischen Hydroxylfunktion in Kojisäure (**12**) mit Benzylbromid.

Anschließend wurde die noch unsubstituierte OH-Gruppe von Verbindung **145** mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zur Reaktion gebracht, um eine gute Abgangsgruppe zu generieren (Abb. 154).

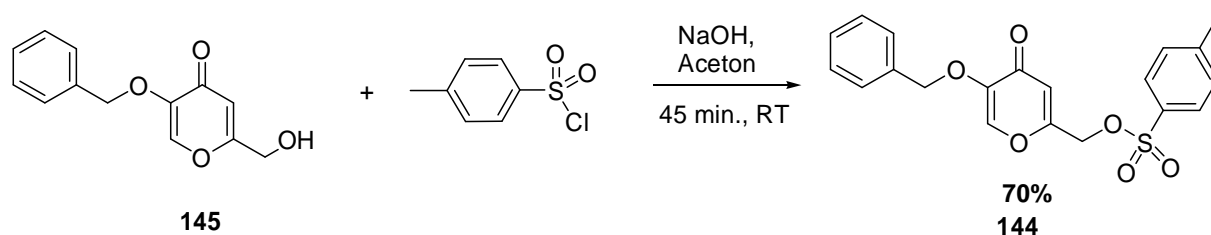


Abb. 154 Umsetzung von mono-benzylgeschützter Kojisäure (**145**) mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid.

Im nächsten Schritt wurde der so erhaltene Toluol-4-sulfonsäure-5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyran-2-ylmethylester (**144**) mit Natriumbromid in einer nukleophilen Substitutionsreaktion umgesetzt (Abb. 155).

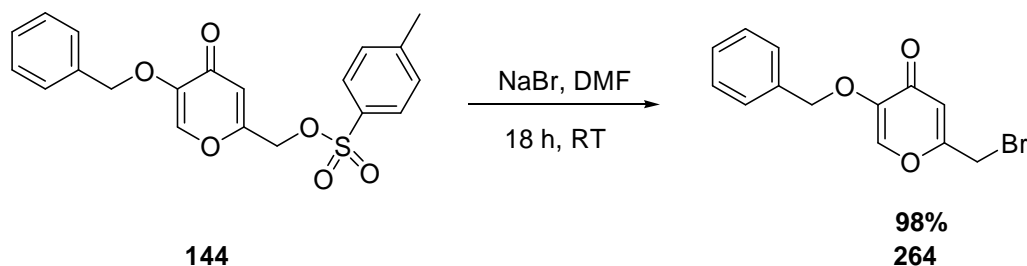


Abb. 155 **Reaktion von Verbindung 144 mit Natriumbromid unter Gewinnung von 264.**

Die nachfolgenden Schritte der vorherigen Syntheseroute wurde nicht mehr durchgeführt, da sich die synthetischen Bemühungen auf andere Substanzklassen konzentrierten und Verbindung **37** nicht mehr als potentieller Wirkstoffkandidat angesehen wurde. Obwohl die präparative Arbeit an dieser Stelle eingestellt wurde, so konnten die gewonnen Zwischenstufen **144**, **258-261** und **264** für die Einführung des Metall-ankers in Verbindungen anderer Substanzklassen verwendet werden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Bei der humanen Tyrosinase („monophenol monooxygenase“, E.C. 1.14.18.1) handelt es sich um ein Enzym, das zur Klasse der Kupfer-III-Bindeproteine gehört und unter Sauerstoffverbrauch zwei aufeinanderfolgende Reaktionen katalysiert (Abb. 156).

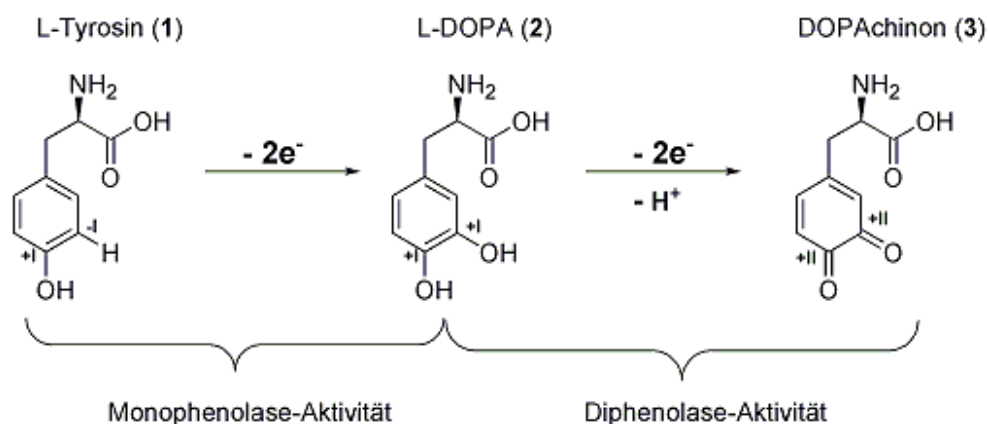


Abb. 156 Von der humanen Tyrosinase katalysierte Reaktionen.

Die erste dieser Reaktionen ist die Hydroxylierung des natürlichen, monophenolischen Substrates, (L)-Tyrosin (1), zu (L)-DOPA (2). Bei Verbindung 2 handelt es sich strukturell gesehen um ein o-Diphenol, dessen vicinale OH-Gruppen in der zweiten, durch Tyrosinase katalysierten Reaktion zu Carbonylfunktionen oxidiert werden, wodurch DOPACHINON (3) entsteht. Dieses in der Fauna wie Flora weitverbreitete Enzym übernimmt abhängig von der betrachteten Spezies vielfältige Funktionen. Beim Menschen ist die Tyrosinase das Schlüsselenzym der Melanogenese. Die durch sie katalysierten Reaktionen stellen die ersten beiden Schritte der Melaninbildung dar. Somit ist die Tyrosinase für die Pigmentierung von Haut und Haaren verantwortlich. In diesem Zusammenhang ist das Enzym seit langem ein beliebtes Ziel der kosmetischen und medizinischen Forschung, da durch gezielte Kontrolle der enzymatischen Aktivität nicht nur Hyperpigmentierungsstörungen behandelt, sondern auch Produkte entwickelt werden könnten, die überwiegend in asiatischen Ländern zur kosmetischen Hautaufhellung genutzt werden könnten. Von den als „Skin-Whitener“ kommerziell erhältlichen Substanzen sind die Wenigsten effektiv und besitzen lediglich geringe Spezifität für das Zielenzym. Darüberhinaus sind die meisten der in Depigmentierungsreagenzien enthaltenen Wirkstoffe toxisch und somit nicht

für längere Anwendungen geeignet. Die Synthese einer neuer Generationen von Inhibitoren der humanen Tyrosinase stellt somit aus medizinischer wie kosmetischer Sicht ein lohnendes Ziel dar.

Die meisten bekannten Tyrosinase-Inhibitoren sind kleine Moleküle, deren Hemmwirkung mit der Stärke ihrer kupferbindenden Gruppen korreliert (Abb. 157).

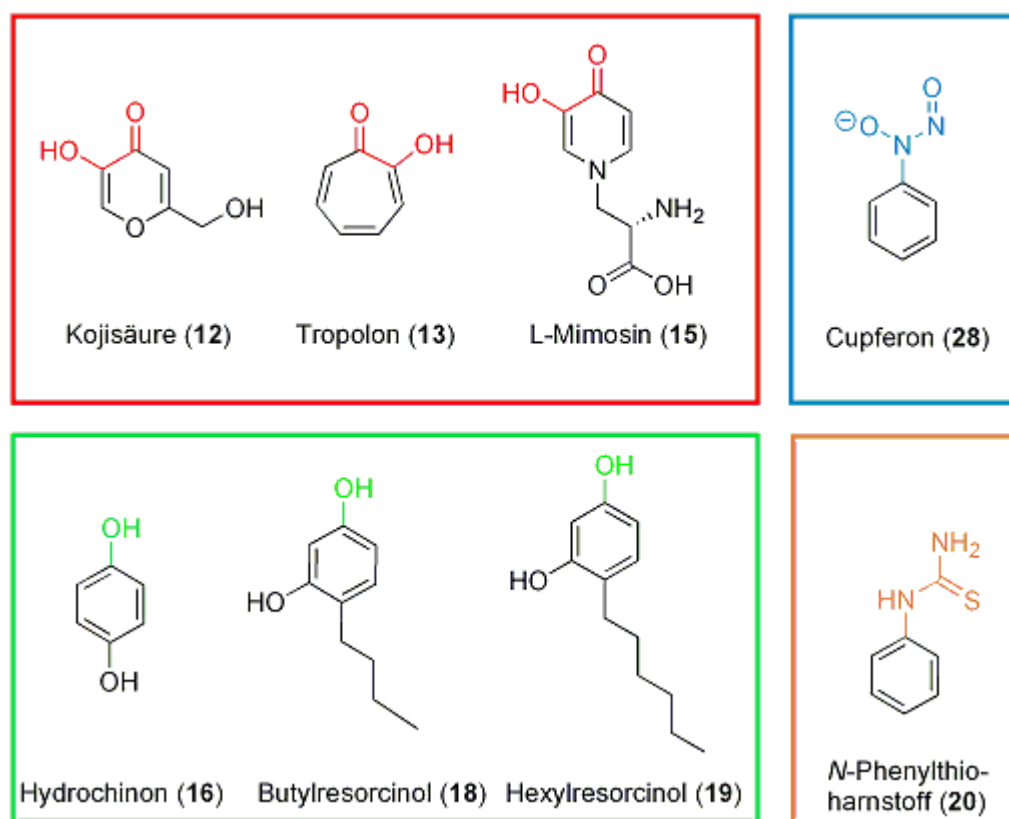


Abb. 157 Selektive Auswahl an bekannten Tyrosinase-Inhibitoren.

Die Substanzen sind farblich anhand ihrer kupferbindenden funktionellen Gruppen sortiert. Außer Hydrochinon (16) und Butylresorcinol (18) wird keine der aufgeführten Verbindungen als Wirkstoff zur Depigmentierung verwendet. Hydrochinon (16) ist mittlerweile aufgrund seiner Nebenwirkungen vom Markt genommen worden.

Die Hauptaufgabe bei der Entwicklung und Optimierung potentieller Enzyminhibitoren als zukünftige Wirkstoffkandidaten war es, Strukturen zu finden, deren Inhibitorstärke nicht allein von der kupferbindenden Gruppe abhängt, sondern auch durch gerichtete Wechselwirkungen funktioneller Gruppen mit den Seitenketten bestimmter Aminosäuren der Substratbindetasche herbeigeführt wird. Da keine Kristallstruktur der humanen Tyrosinase zu Beginn der Forschungsarbeiten zur Verfügung stand, wurde für ein rationales Wirkstoffdesign ein Homologiemodell der humanen Tyrosinase

erstellt, dessen Validierung im Rahmen dieser Arbeit durch die zu synthetisierenden Verbindungen durchgeführt werden sollte.

Anhand der Ergebnisse für die Verbindungen aus der Klasse der 1,3,4-trisubstituierten Aromaten und den Derivaten der (*E*)-4-Aminozimtsäure (**78**) sowie der hergestellten Serie von Estern (Abb. 158) zeigte sich, dass mit dem entwickelte Homologiemodell der humanen Tyrosinase nur bedingt Vorhersagen über die Struktur der Inhibitoren und ihre Wechselwirkungen im aktiven Zentrum getroffen werden können. Hierbei sollte allerdings nicht vergessen werden, dass das Homologiemodell nur eine Näherung an die tatsächliche Struktur des Enzyms darstellt und demzufolge gewissen Ungenauigkeiten aufweist.

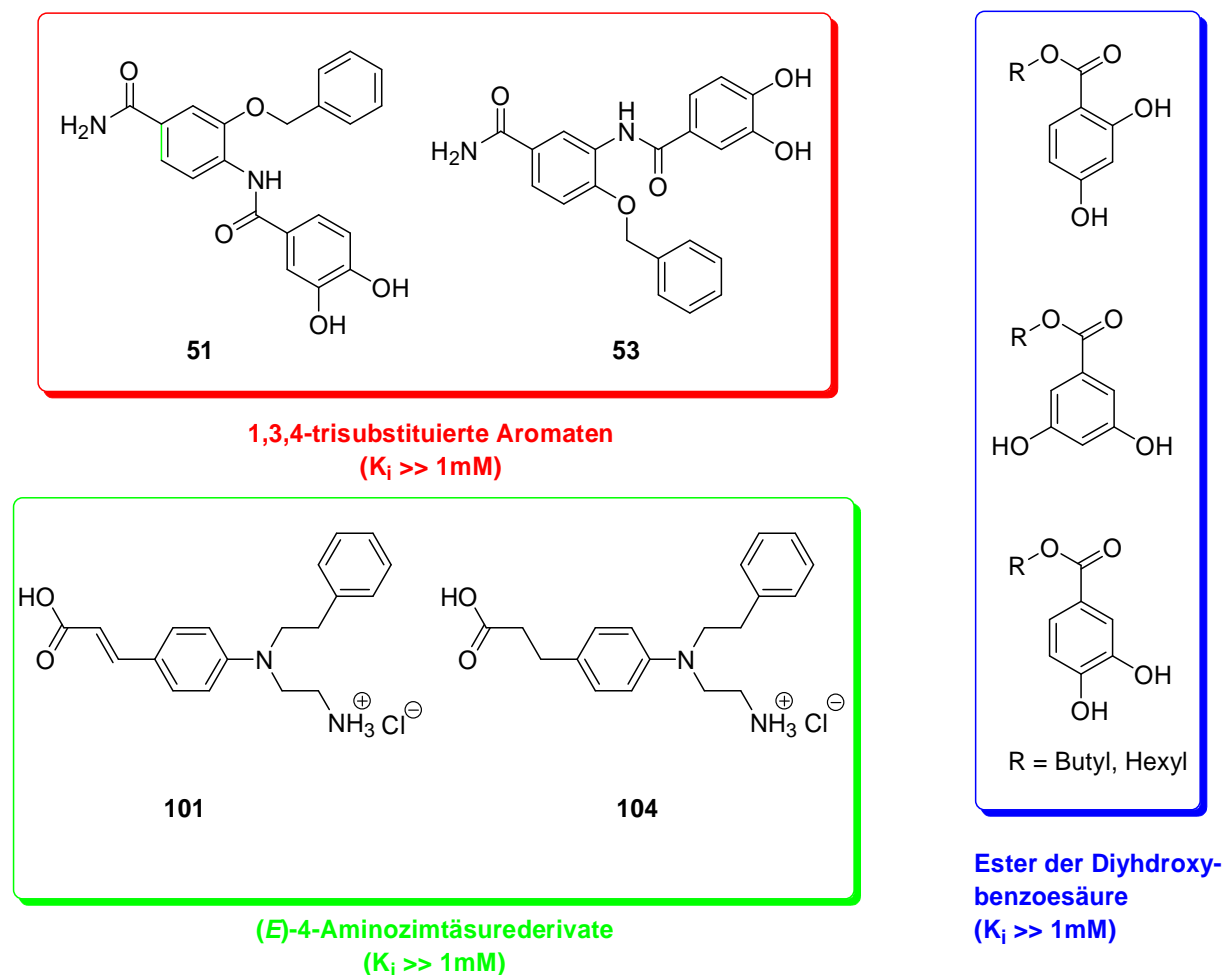


Abb. 158 Verbindungen aus der Klasse der 1,3,4-trisubstituierten Aromaten und den Derivaten der (*E*)-4-Aminozimtsäure (**78**) sowie die verschiedenen an der humanen Tyrosinase getesteten Ester mit den gemessenen K_i -Werten.

Alle Vertreter dieser drei Substanzklassen (Abb. 158) erwiesen sich am Enzym als inaktiv ($K_i \gg 1 \text{ mM}$). Aus diesem Grund wurden keine weiteren Verbindungen aus diesen drei Substanzklassen mehr hergestellt.

Aufgrund der Ähnlichkeit der 1,3,5-trisubstituierten Aromaten mit den beschriebenen (inaktiven) Verbindungen wurden die Aussichten, in dieser Verbindungsklasse die angestrebten Wirkstoffkandidaten zu finden, als gering eingestuft. Daher wurden die synthetischen Bemühungen eingestellt.

Speziell mit der Esterserie (vgl. Abb. 158) konnte gezeigt werden, dass die für Inhibitionsstudien häufig verwendete Pilztyrosinase aus *A. bisporus* sowohl kinetisch als auch strukturell erhebliche Unterschiede zum menschlichen Enzym zeigt und als Modell für gezielte Hemmstoffentwicklung ungeeignet ist. So zeigen diese als Hemmstoffe der Pilztyrosinase identifizierten Verbindungen gegen über der humanen Tyrosinase keine oder nur eine sehr schwache inhibitorische Wirkung. Die Synthese weiterer Wirkstoffkandidaten ging von den Tyrosinase-Inhibitoren Kojisäure (**12**) und (*L*)-Mimosin (**15**) aus (Abb. 159).

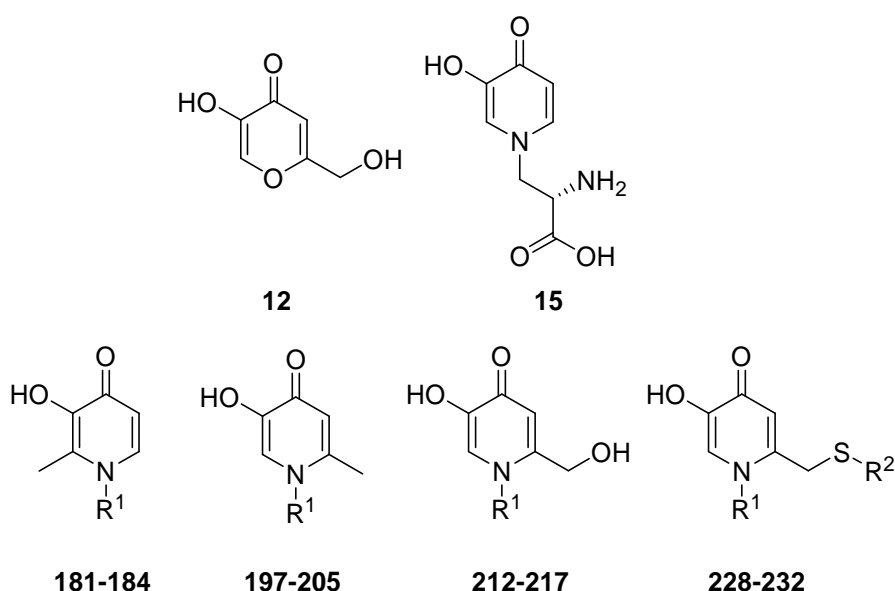


Abb. 159 Allgemeine Darstellung der Derivate, die sich strukturell an der Kojisäure (**12**) oder dem (*L*)-Mimosin (**15**) orientierten.

Die zuerst hergestellten Methylmaltol-Derivate **181-184** erwiesen sich an der humanen Tyrosinase als inaktiv ($K_i \gg 1000 \text{ } \mu\text{M}$). Nachträglich durchgeführte Docking-

Studien ergaben, dass die Methylgruppe eine sterisch ungünstige Position in der Substratbindetasche der humanen Tyrosinase einnimmt. Durch die Positionsänderung der Methylgruppe wurden die Verbindungen **197-205** erhalten, die teilweise eine deutlich höher Hemmwirkung ($K_i = 75 \mu\text{M} - >> 1000 \mu\text{M}$) gegen das Enzym zeigten. Der wirksamste Inhibitor dieser Reihe war Derivat **197** mit einer Propylseitenketten, das einen $K_i = 75 \mu\text{M}$ aufweist. Für die parallel synthetisierten Derivate der Kojisäure **212-217** wurden K_i -Werte im Bereich von $206-1000 \mu\text{M}$ gemessen. Anhand weiterer Docking-Studien konnte gezeigt werden, dass die Hydroxymethyl-Partialstruktur in **212-217** ungünstige Wechselwirkungen mit einer lipophilen Region der Bindetasche ausbildet. Aus diesem Grund wurde die Hydroxymethyl-Partialstruktur gegen ein Thioether-Strukturelement ersetzt und die Verbindungsreihe **228-232** ($K_i = 18.6 \mu\text{M} - 49.8 \mu\text{M}$) erhalten.

Das schwefelhaltige Derivat der Kojisäure **229** stach dabei besonders hervor, da es mit einem $K_i = 18.6 \mu\text{M}$ ein potenterer Inhibitor ist, als der Standard Hexylresorcinol (**19**) ($K_i = 26.1 \mu\text{M}$) (Abb. 160).

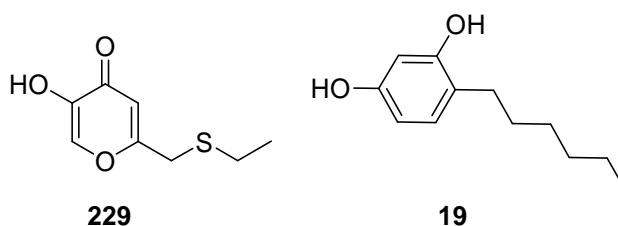


Abb. 160 Struktur von 2-Ethylsulfanylmethyl-5-hydroxy-4*H*-pyran-4-on (**229**) und Hexylresorcinol (**19**).

Insgesamt stellte sich die Tyrosinase als eine undankbare Zielstruktur heraus. Die Synthesen gestalteten sich oft unerwartet schwierig und die meisten dargestellten Verbindungen erwiesen sich im Gegensatz zu den oft vielversprechenden Docking-Ergebnissen als inaktiv. Jedoch gelang es in der Reihe der Kojisäure-Thioether eine neue Verbindung **229** herzustellen, die aktiver ist als die Standard-Substanz Hexylresorcinol (**19**).

5. Malaria

Der Ausdruck Malaria entstammt dem lateinischen Wort „malus aria“ und heißt übersetzt „schlechte Luft“. Diese Assoziation stammt daher, dass das Auftreten der Krankheit in der Nähe von sumpfigen, warmen Gebieten beobachtet wurde, die ihren Überträgern (Vektoren) optimale Lebensbedingungen bieten.

Die Beobachtung, dass Malaria durch Parasiten hervorgerufen wird, wurde erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts gemacht und geht auf den französischen Chirurgen Laveran zurück. Die Forschungsarbeiten des Briten Ross und des Italieners Grassi führten nachfolgend zu der Erkenntnis, dass die Krankheit allein durch Moskitos der Gattung *Anopheles* übertragen wird.

Heute gehört die Malaria mit zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten der Welt und fast 40% der gesamten Weltbevölkerung lebt in malariagefährdeten Gebieten. Die geographische Verteilung (Abb. 163) gleicht der Verteilung der als Vektor geeigneten *Anopheles*-Arten, wobei zu beachten ist, dass das Vorkommen der *Anopheles*-Mücke auf niedrige Meereshöhen begrenzt ist, d. h. unter 2500 m am Äquator und unter 1500 m in den restlichen Gebieten der Erde.

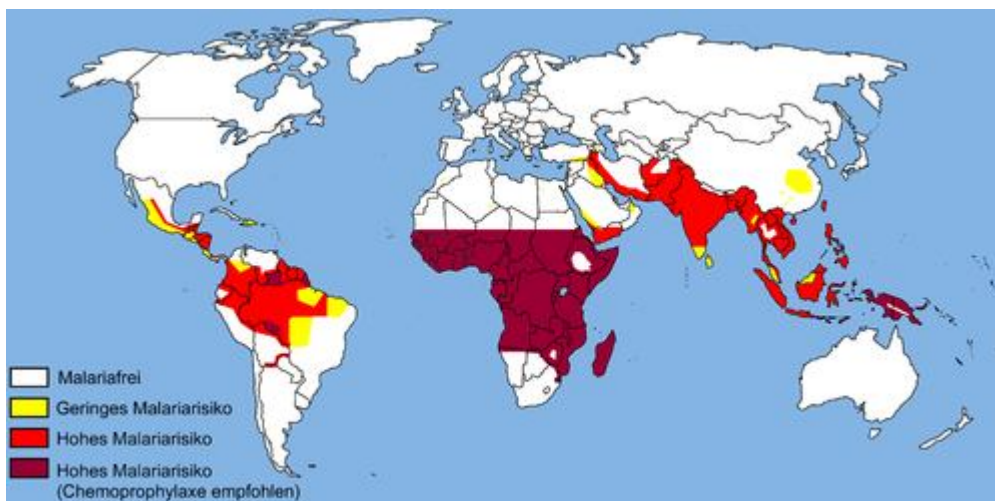


Abb. 163 Malariarisikogebiete, in denen chemische Prophylaxe erforderlich ist.^[139]

Aufgrund der Ausdehnung ihrer Verbreitungsgebiete steigt auch die Zahl der jährlich an Malaria sterbenden Menschen. Starben zwischen 1999 und 2004 ca. 1.1-1.3 Millionen Menschen im Jahr an dieser Infektionskrankheit, so waren es 2007 bis zu drei Millionen Todesfälle mit ca. 600 Millionen Neuerkrankungen.^[140]

Zu den Malaria-Endemie-Gebieten gehören vor allem die Subtropen und Tropen, wie sie beispielsweise in Afrika, Indien, Brasilien, Afghanistan, Sri Lanka, Thailand, Indonesien, Vietnam, Kambodscha und China zu finden sind.^[141, 142] Allein im tropischen Afrika werden ca. 90% aller letal verlaufenden Krankheitsverläufe beobachtet. Die in Westeuropa oder den USA auftretenden Malariainfektionen werden meist durch den stetig ansteigenden Ferntourismus importiert.

Da die Heilung von Malaria aufgrund der Chemoresistenz ihrer Erreger immer schwieriger wird, entstehen beispielsweise den afrikanischen Staaten zusätzliche Kosten von bis zu 12 Billionen Dollar pro Jahr.^[143] Wirtschaftsökonome benennen die Infektionskrankheit deshalb als einen der Hauptgründe für die hohe Armut in den Endemiegebieten.^[144, 145]

Erschwerend kommt hinzu, dass die Krankheit Mutationen im menschlichen Genom selektiert. So kommt es in Malariagebieten auffallend häufig zum Auftreten von Sichelzellenanämie, einer genetische Erkrankung mit charakteristischer Deformation der roten Blutkörperchen (sichelförmig). Die Lebensdauer der Erythrozyten bei den Trägern dieser Erbkrankheit ist kürzer als bei Personen ohne entsprechender Genmutation, sie besitzen aber eine angeborene Resistenz gegen Malaria. Der genaue Grund für das Entstehen der Resistenz konnte bisher nicht zweifelsfrei dargelegt werden. Der Evolutionsvorteil beschränkt sich jedoch nur auf heterozygote Mutationsträger. Menschen, die für dieses Merkmal homozygot sind, sterben vorzeitig an der Sichelzellenanämie. In Afrika gibt es Regionen, in denen fast ein Drittel der Bevölkerung heterozygot für dieses Merkmal ist. In den anderen Weltgegenden ist diese Mutation kaum existent, da dort der Selektionsvorteil aufgrund der fehlenden Malaria nicht gegeben ist.^[137]

5.1. Die Parasiten

Malaria wird durch den Biss eines infizierten, weiblichen Moskitos der Gattung *Anopheles* übertragen. Von insgesamt 400 bekannten Spezies, sind 60 unter natürlichen Umweltbedingungen Malaria-Vektoren (= Überträger). Bei den Malaria-Parasiten handelt es sich um einzellige Eukaryoten (*Protozoen*) der Gattung *Plasmodium*. Von den über 100 verschiedenen *Plasmodien*-Arten sind nur die vier folgenden Malariaparasiten des Menschen: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae*. Diese vier Spezies unterscheiden sich

sowohl morphologisch, immunologisch, in ihrer geographischen Verteilung und in der Häufigkeit der Krankheitsrückfällen sowie in der Art ihrer therapeutischen Behandlung.^[142, 146] Aufgrund der Unterschiede in der klinischen Symptomatik unterscheidet man drei verschiedene Malariaformen (Tab. 38).

Tab. 38 Die drei verschiedenen Arten der humanen Malaria und ihre Erreger.

Malariaform	Erreger
Malaria quartana	<i>Plasmodium malariae</i>
Malaria tertiana	<i>Plasmodium ovale</i> und <i>vivax</i>
Malaria tropica	<i>Plasmodium falciparum</i>

Plasmodium falciparum (*P. falciparum*) ist der gefährlichste der vier Parasiten und die vorherrschende Spezies im subsaharischen Afrika, aber auch in vielen Regionen Südostasiens und Lateinamerikas.^[147] Er bringt einen problematischen Krankheitsverlauf mit sich, der nicht selten, besonders bei Kleinkindern und Schwangeren, zum Tode führt. Zu den die Infektion begleitenden Komplikationen zählen beispielsweise schwere Anämie, zerebrale Malaria sowie respiratorische Komplikationen und Nierenversagen.^[143]

Zu den weltweit verbreiteten Erregern zählen *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), mit einer verhältnismäßig niedrigen Anzahl an Infektionsfällen, und *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), der besonders häufig in Indien, Südostasien und Südamerika auftritt.^[145] Bei Infektion mit den Erregern sprach man in beiden Fällen von einer „gutartigen“ Form der Malaria, da ihre Verlaufsformen meist als komplikationslos angesehen wurde. In letzter Zeit musste diese Haltung aber für Infektionen mit *P. vivax* revidiert werden. Neuere Studien zeigten, dass in Indien tödliche Verläufe bei Malaria tropica und *P. vivax*-Malaria mit gleicher Häufigkeit auftreten.

Plasmodium ovale (*P. ovale*) unterscheidet sich von den anderen drei Erregern bezüglich seiner Verbreitung dadurch, dass er sich hauptsächlich auf Westafrika beschränkt. Allerdings wird auch von Infektionen aus dem Mittleren Osten, dem indischen Subkontinent und Südostasien berichtet.

Die Besonderheit bei *P. ovale* und *vivax* ist, dass sie sogenannte Hypnozoiten bilden, die für mehrere Wochen, Monate oder sogar bis zu fünf Jahren in der Leber verbleiben können, bevor sie durch einen unbekannten Stimulus die unterbrochene Ent-

wicklung zu Schizonten wieder aufnehmen. Sie stellen die Grundlage für die nach der Initialinfektion immer wieder auftretenden charakteristischen Rückfälle dar. Die Bildung von Hypnozoiten ist bei *P. vivax* ausgeprägter als bei *P. ovale*.^[143]

5.1.1. Der Lebenszyklus der Malaria-Parasiten

Der Lebenszyklus der Protozoen ist sehr komplex und der Parasit benötigt dabei speziell für ihn exprimierte Proteine, um in seinem Wirt überleben zu können. Diese Proteine spielen sowohl beim intra- wie extrazellulären Überleben, bei der Invasion der Wirtszellen wie auch zur Unterdrückung der Immunantwort des Wirtes eine Rolle. Während ihres Entwicklungszyklus durchlaufen die *Plasmodien* verschiedene Phasen. Man unterscheidet die geschlechtliche Vermehrung (Gamogonie) [rot dargestellt] im Endwirt, der *Anopheles*-Mücke, von den zwei Stadien der ungeschlechtlichen Phase (Schizogonie) im menschlichen Zwischenwirt [blau dargestellt] (Abb. 164).^[143]

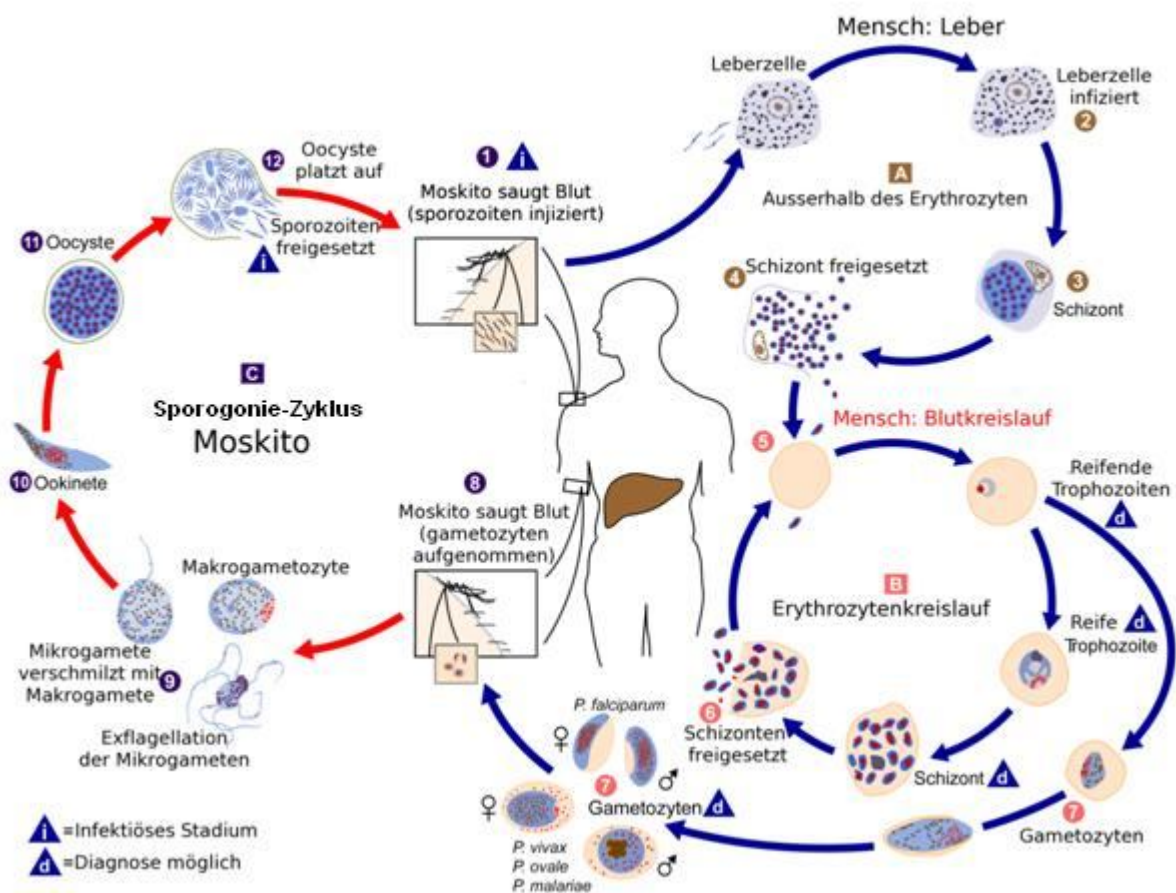


Abb. 164 Der Lebenszyklus der *Plasmodien* im Menschen und der *Anopheles*-Mücke.^[139]

5.1.2. Vermehrung im Menschen (asexuelle Phase / Schizogonie)

5.1.2.1. Exo-erythrozytäre Schizogonie

Nachdem der Mensch von einer infizierten *Anopheles*-Mücke gestochen wurde, sondert sie mit Speichel und Gerinnungshemmer ca. 10-15 Sporozoiten ab.^[139] Noch vor wenigen Jahren wurde angenommen, dass die so übertragenen Sporozoiten sich relativ schnell von der Einstichstelle entfernen. Neuere Studien mit *Plasmodium yoelii*, einer Parasitenspezies von Nagern, als Modellsystem zeigen jedoch, dass der Großteil der Sporozoiten in der Nähe des Übertragungsortes bleibt und erst langsam in die Blutbahn übergeht.^[148]

Sobald die Parasiten in den Blutkreislauf eingedrungen sind, gelangen sie kurz darauf zur Leber. Dort dringen sie in die Hepatozyten ein, in denen sie entweder als Hypnozoiten (bei *P. vivax* und *P. ovale*) in einem Ruhezustand verbleiben oder die erste ungeschlechtliche Vermehrung (exo-erythrozytäre Schizogonie) durchlaufen.

Dabei verwandelt sich der Parasit zuerst in eine Gewebsform (Trophozoit), beginnt mit multiplen Kernteilungen und vergrößert sich innerhalb von 9-16 Tagen zur nächsten Zwischenstufe, den sogenannten Leberschizonten (40-60 µm). Jeder Schizont enthält nach diesem Reifungsprozess ca. 10.000-30.000 Merozoiten, die bei der Lyse der Teilungsformen aus der Leber direkt in die Blutbahn freigesetzt werden und dort die Erythrozyten befallen.^[143, 149, 150]

Um zu garantieren, dass die Merozoiten auf ihrem Weg in und durch den Blutkreislauf nicht vom Immunsystem des Wirtes abgetötet werden, „manipulieren“ die Parasiten die Wirtszellen in der Leber. Diese „Manipulation“ zeigt sich darin, dass die Leberzellen Merosome produzieren, die als Transportmittel für die Merozoiten dienen und so die Immunantwort umgehen sowie die Parasiten direkt in die Blutbahn einschleusen.^[150]

Die Zeit, die für die Entwicklung in der Leber benötigt wird, ist von der infektiösen Spezies abhängig. Bei *P. falciparum* dauert die Phase 8-25 Tage, bei *P. vivax* 9-27 Tage, 9-17 Tage bei *P. ovale* und 15-30 Tage bei Malaria quartana. Dieser Zeitraum wird auch als Präpatenz bezeichnet.^[143]

5.1.2.2. Erythrozytäre Schizogonie^B

Die in die Blutbahn entlassenen Merozoiten befallen die Erythrozyten, ernähren sich von deren Hämoglobin und entwickeln sich über das Zwischenstadium der Trophozoiten zu Blutschizonten.

Der junge Trophozoit wird aufgrund seiner charakteristischen Morphologie auch häufig als Ringform bezeichnet. Seine Prozessierung wird von einer großen metabolischen Aktivität begleitet, bei der große Mengen an Glukose abgebaut, Zytoplasma des Wirtes aufgenommen und das Hämoglobin der Erythrozyten in der Nahrungsvakuole des Parasiten zu kleinen Peptiden und möglicherweise Aminosäuren proteolysiert werden. Das Ende dieses Abschnittes des Vermehrungszyklus wird durch die Bildung von Blutschizonten gekennzeichnet, die aus den Trophozoiten durch mehrmalige Kernteilung ohne Zytokinese hervorgehen.^[151]

Bei *Malaria tropica* tritt bezüglich dieses Entwicklungsabschnitts die charakteristische Besonderheit auf, dass im peripheren Blut, im Gegensatz zu den anderen Malaria-Arten, nur Erythrozyten mit Ringformen zu finden sind. Alle Wirtszellen mit weiter entwickelten Stadien sind wegen der Bindung an die Endothelzellen der Blutkapillaren „versteckt“ und entgehen damit der Zerstörung in der Milz.^[152]

Jeder (Blut-)Schizont kann im Durchschnitt acht bis zwölf *Merozoiten* freisetzen; bei *P. falciparum* sogar bis zu 32. Nach Lyse der parasitierten roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie) befallen die freigewordenen Merozoiten^[139] weitere Erythrozyten und ein neuer asexueller Vermehrungszyklus beginnt. Dieser sich wiederholende intra-erythrozytäre Zyklus dauert je nach vorhandenem Parasiten unterschiedlich lange. Bei Infektion mit *P. falciparum*, *vivax* oder *ovale* dauert er 48 h, während bei *P. malariae* bis zu 72 h vergehen. Eine geringe Zahl von *Merozoiten* differenziert zu Geschlechtsformen, den *Gametozyten*, wobei die männlichen *Mikrogametozyten* und die weiblichen *Makrogametozyten* genannt werden. Ihre Aufgabe ist die Übertragung der Infektion auf einen neuen Zwischenwirt mittels der *Anopheles*-Mücke.

Normalerweise werden erst mehrere Zyklen der asexuellen, exo-erythrozytären Schizogonie durchlaufen, bevor die Gametozyten gebildet werden. Bei *Malaria tropica* z. B. dauert die Gametozytogenese 10-12 Tage, während sie bei *P. vivax* und *ovale* bereits nach dem fünften Tag einsetzt und sehr große Mengen an Gametozyten her-

vorbringt. Bei Infektion mit *P. malariae* ist der Beginn der Gametozytogenese auf 5-23 Tage nach Erstinfektion ausgedehnt.^[143]

5.1.3. Vermehrung in der Mücke

5.1.3.1. Sexuelle Phase/Sporogonie

Beim erneuten Stich einer Mücke werden die sexuell differenzierten Gametozyten mit dem Blutmahl aufgenommen und entwickeln sich in ihrem Darm anschließend in die sogenannten Gameten. Nach der Befruchtung des Makro- durch die Mikrogamete entsteht die Zygote. Diese verändert sich, nimmt eine längliche Form an und wird *motil* (= beweglich); diese Zelle heißt nun Ookinet (Grösse: 18 x 3 µm). Der Ookinet lagert sich zwischen den Gewebeschichten des Mückenmitteldarms an und differenziert sich dort zur Oozyste. In ihr beginnt die Sporogonie mit Reduktionsteilungen, wodurch bis zu 10.000 Sporozoiten innerhalb der Oozyste gebildet werden. Bei Ruptur der Oozyste gelangen die Sporozoiten in die Hämolymphe der Mücke und wandern anschließend in deren Speicheldrüse. Ab diesem Zeitpunkt und noch 1-2 Monate danach ist die Mücke für den Menschen infektiös geworden. Der Zyklus in der *Anopheles*-Moskito dauert abhängig von der Außentemperatur zwischen 8-16 Tagen. Dabei ist eine Mindesttemperatur von 15 °C erforderlich, unter der kein Zyklus mehr zustande kommt.^[139, 143]

5.2. Symptome, Diagnose und Behandlung von Malaria-Infektionen

5.2.1. Symptome der Malaria

Die erythrozytären Stadien der asexuellen Entwicklung definieren das fieberhafte Krankheitsbild der Malaria, das nach Beginn der Parasitämie einsetzt. Bei der zyklisch verlaufenden Lyse der parasitierten Erythrozyten kommt es zur Freisetzung von Toxinen, wie z. B. Hämozoin (= Malaria-Pigment), und Zytokinen, wie beispielsweise TNF-α (Tumor-Nekrose-Faktor α) und Interleukinen (IL-1, IL-6 und IL-8), freisetzen.^[153, 154, 155, 156] Die Zytokine sind hauptsächlich für die Fieberreaktionen, Kopf- und Gliederschmerzen, Durchfälle sowie die Absenkung des Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie) verantwortlich. Es zeigen sich jedoch keine Lokalsymptome wie

Hautausschlag, Schwellung der Lymphknoten und respiratorische Symptome.^[147] Die Regelmäßigkeit der wiederkehrenden Fieberschübe stellt sich einige Tage bis eine Woche nach der Initialinfektion ein, da sich der Schizogoniezyklus erst dann synchronisiert hat. In gleichen Zeitintervallen treten Fieberanfälle auf, d. h. am ersten und dritten Tag mit einer Pause von 48 h bei Malaria tertiana sowie an Tag 1 und 4 (72 h Pause) bei Malaria quartana. Bei *P. falciparum* ist kein typischer Fieberrhythmus zu beobachten. Nach Abklingen des Fiebers fühlt sich der Infizierte wieder wohl, bis der nächste Anfall einsetzt.^[147, 153, 154, 156]

5.2.1.1. Malaria tertiana

Die durch die Erreger *P. vivax* und *ovale* hervorgerufene Infektion galt als „gutartige“ Form der Malaria, da während des Krankheitsverlaufes kaum lebensbedrohliche Komplikationen wie beispielsweise Ödembildung, Nierenversagen oder Milzschädigung beobachtet wurden. Trotzdem sollte die Malaria tertiana nicht als harmlos angesehen werden, da auch diese letal verlaufen kann.

Die Inkubationszeit nach der Erstinfektion beträgt im Allgemeinen zwei bis drei Wochen. In Einzelfällen kommt es aber auch vor, dass mehrere Monate vergehen, bevor die Krankheit zum Ausbruch kommt. Der Grund hierfür ist meistens eine unabhängig davon durchgeführte Malariaphylaxe, die zwar die Infektion nicht verhindert, aber den Krankheitsbeginn hinauszögert.

Der Inkubationszeit schließt sich die sogenannte Vorläuferphase an, die über mehrere Tage dauert und in der die allgemeinen Anzeichen einer Malariaerkrankung auftreten wie z. B. Fieberschübe, Kopf- und Gliederschmerzen. Diese Symptome ähneln denen einer starken Erkältung oder eines grippalen Infektes und wenn der typische Fiebertypus nicht auftritt, ist die Diagnose einer Malaria-Infektion sehr schwierig.

Die Besonderheit des nur wenige Stunden auftretenden Fiebers ist, dass es zwar in den drei charakteristischen Phasen verläuft, aber aufgrund von asynchroner Mehrfachinfektion kein synchroner Schizogoniezyklus abläuft und demzufolge das Wechselfieber nicht rhythmisch ist. Die einzelnen Merkmale der Fieberphasen sind im Folgenden aufgeführt:

1. Das „Froststadium“: Die Symptome der Infektionskrankheit beginnen in diesem Stadium, in dem es zu einem rapiden Anstieg der Körpertemperatur und starker peripherer Vasokonstriktion kommt.
2. Das „Hitzestadium“: Die Körpertemperatur steigt nicht selten auf bis zu 40 °C an. Es kommt zu Übelkeit und Erbrechen, die nicht selten einer Magen-Darm-Grippe zugeordnet werden.
3. Die „Schweißphase“: Sie stellt das Ende der Fieberschübe dar, da die Körpertemperatur wieder leicht zu fallen beginnt. Der Erkrankte schwitzt jedoch über mehrere Stunden sehr stark.^[157]

5.2.1.2. Malaria quartana

Auch die **Malaria quartana**, die ihren Namen aufgrund des üblichen Fiebrerrhythmus erhalten hat, zählt zu den „gutartigen“ Malaria-Infektionen. Sie galt sogar als die leichteste Form der Malaria, da ihre Symptome in der Regel nur geringe Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Was diese Form von den anderen drei Malariaarten unterscheidet ist der Umstand, dass sie mit 16-50 Tagen eine sehr lange Inkubationszeit hat. Darüberhinaus ist es schwierig die Erkrankung völlig auszukurieren und es kann noch nach Jahrzehnten der Primärerkrankung zu Rückfällen kommen, da die Erreger im Blut persistieren.^[157] Entdeckt werden solche Infektionen immer erst dann, wenn der Infizierte Blut spendet und sich die Parasiten im neuen Wirtsorganismus, der noch keine Abwehr erworben hat, vermehren.^[154]

Die ebenfalls auftretenden Fieberschübe ähneln denen der Malaria tertiana und wiederholen sich normalerweise rhythmisch alle 3-4 Tage. Sie können aber auch atypisch sein. Die Komplikationen, die den Krankheitsverlauf begleiten können, konzentrieren sich besonders auf die Nieren (Malarianephrosen). Es wird außerdem ein Zusammenhang mit chronischen Nephropathien diskutiert, der allerdings noch nicht gesichert ist.

Die Symptome der Malarianephrosen sind gravierend, da sich z. B. Ödeme in den Nieren und der Bauchhöhle bilden. Die Werte für das Serumcholesterin können stark ansteigen, während der Wert für das Serumalbumin sehr niedrig ist. Da das Eiweiß Albumin für den Abtransport von Wasser im Blutkreislauf verantwortlich ist, steht die Konzentrationsabsenkung in direktem Zusammenhang mit der Ödembildung. Diese Begleiterscheinungen wurden fast ausschließlich in den Ursprungsländern der Mala-

ria, vor allem in Afrika, festgestellt und treten so gut wie nie bei Erkrankungen von europäischen oder amerikanischen Ferntouristen auf.^[157]

5.2.1.3. Malaria tropica

Die Malaria tropica gilt als die gefährlichste der bekannten Malaria-Arten. Das Spektrum der Malaria reicht von einer klinisch, nicht manifestierten Infektion über nicht lebensbedrohende Malaria-Anfällen (Episoden), schwerer, lebensbedrohender Malaria mit zerebralen und/oder systemischen Manifestationen (Organversagen, Anämie) bis hin zum Tod. Die Determinanten der Übergänge von einfachen Episoden zu schweren, lebensbedrohenden Anfällen sind nicht klar. Sie sind in der Interaktion zwischen Infektion/Ko-Infektion, Immunität und Ernährung zu suchen.^[139]

Die Probleme bei der Diagnostik sind die gleichen wie bei den anderen beiden Formen. In der 7-30 Tage langen Inkubationszeit, die in Einzelfällen auch länger dauern kann, ist der Patient beschwerdefrei. Die nach Wochen auftretenden ersten Anzeichen, das Fieber sowie Brechdurchfälle, werden ebenfalls leichtfertig als Begleiterscheinungen einer Magen-Darm-Grippe abgetan. Erschwerend kommt hinzu, dass der typische Wechsel von auftretendem Fieber in Verbindung mit Schüttelfrost bei der Malaria tropica nicht zu beobachten ist.

Die Hauptgefahren, die das klinische Bild einer „komplizierten Malaria tropica“ prägen und sofortige intensivtherapeutische Maßnahmen verlangen, lassen sich dabei auf zwei Pathomechanismen zurückführen:

1. Markant für Malaria tropica ist die hohe Anzahl ihres Erregers *P. falciparum* im Blut des Infizierten. Bei schwerem Verlauf können $\geq 15\%$ aller Erythrozyten befallen sein. Die daraus resultierende Zerstörung der roten Blutkörperchen, führt zum Bild einer hämolytischen Anämie, bei der Organe und Nervensystem nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden.^[157] Die schwere Anämie ist besonders in Afrika eine häufige Todesursache bei kleinen Kindern und Schwangeren. Darüberhinaus entwickelt sich durch die hohen Zytokin-konzentrationen eine massive inflammatorische Antwort, die in das allgemeine Entzündungssyndrom (SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrom) übergehen kann.^[147]

2. Die Trophozoiten exprimieren an der Erythrozytenoberfläche Proteine, wie beispielsweise PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* infected erythrocyte membrane protein 1), die mit verschiedenen membranständigen Rezeptoren anderer Zellen interagieren, um der Milzpassage während der Blutzirkulation zu entgehen. Es kommt entweder zu einem Verklumpen von parasitierten Erythrozyten mit anderen Blutzellen („Rosetting“) oder zur Adhärenz an das Endothel der Blutgefäße (Zytoadhärenz). Sowohl die Sequestrierung (Perfusionsstörung der Kapillaren) als auch die Bildung von Zellagglomeraten führt^[147] zu einer Störung der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Umgebung (hypoxische Schädigung). Dies betrifft das Gewebe (Gewebsazidosen), die inneren Organe wie z. B. Lunge und Niere und hat im Gehirn auf das zentrale Nervensystem (zerebrale Malaria) besonders dramatische Auswirkungen, woraus die neurologischen Komplikationen der Malaria tropica folgen. Der plötzliche Wechsel der Bewusstseinslage ohne jegliche Vorzeichen sowie Bewusstseinsstörungen, die bis zum Koma führen, sind dabei keine Seltenheit. Im Falle einer zerebralen Malaria ist es auch möglich, dass neurologische Herdsymptome wie Lähmungen und Krampfanfälle auftreten.^[139, 157]

Der erhöhte Hämoglobin-Spiegel im Blut der Infizierten ist neben der hypoxischen Schädigung ein zusätzlicher Grund für auftretende Nierenschädigung bzw. -versagen. Da das Hämoglobin über die Nieren ausgeschieden wird, sind diese mit dem erhöhten Anteil des Blutfarbstoffes überfordert und versagen. Außerdem kann eine Infektion mit Malaria tropica zur Beeinträchtigung der Milz mit der Konsequenz einer Milzruptur führen.^[139, 157]

5.2.1.4. Molekulare Mechanismen der zerebralen Stadien bei Malaria tropica

Sowohl bei der Bekämpfung als auch beim Vorantreiben von schwerer bzw. zerebraler Malaria spielt das Immunsystem des Zwischenwirtes eine entscheidende Rolle. Aufgrund dieses Erkenntnis wurde die Wechselwirkung zwischen den freigesetzten „Entzündungsparametern“ und dem zerebralen Stadium der Malaria intensiv erforscht.

5.2.1.4.1. Tumornekrosefaktoren

Das im Zusammenhang mit zerebraler Malaria (ZM) am besten untersuchte Zytokin ist der $\text{TNF-}\alpha$ ^[158, 159] (Tumornekrosefaktor α). $\text{TNF-}\alpha$ ist Bestandteil der natürlichen Immunantwort auf Infektionen mit Malariaparasiten^[160, 161, 162] und seine Bildung wird durch die GPI-verankerten (GPI = Glykosylphosphatidylinositol Oberflächenproteine 1 und 2 der Merozoiten („Merozoite Surface Protein“, MSP 1 und 2) induziert.^[163, 164]

Durch $\text{TNF-}\alpha$ wird im zerebralen Endothel die Expression des intrazellulären Adhäsionsmoleküles 1 (ICAM-1) gesteigert,^[165] das als möglicher Rezeptor für *PfEMP1* gesehen wird und vermutlich die Sequestrierung im Gehirn fördert.^[166] Blutuntersuchungen haben bestätigt, dass bei Malaria tropica-Infizierten die Konzentration von $\text{TNF-}\alpha$ sowie seiner beiden Rezeptoren (TNFR 1/2) im Blutserum sehr hoch ist, was allerdings noch kein eindeutiger Beweis für diese Theorie darstellt. Wahrscheinlich spielen die lokal auftretenden Zytokinkonzentrationen eine entscheidendere Rolle als ihr systemischer Level.^[167, 168, 169, 170, 171, 172, 173]

Genetische Untersuchungen zeigen außerdem, dass die Entwicklung von ZM und erhöhte Mortalität bei den Patienten in direktem Zusammenhang mit Promotor-Polymorphismen (z. B. -308 und -376) auf den $\text{TNF-}\alpha$ -Genen stehen. Im Gegensatz dazu steht der -238 Polymorphismus, der zwar vor ZM schützt, allerdings im Verdacht steht die auftretenden schweren Anämien zu fördern.^[174, 175, 176, 177, 178, 179]

Versuche, diesen Krankheitsverlauf mit Gabe von menschlichen Antikörpern oder dem Phosphodiesterase-Inhibitor Pentoxifyllin^[180] (Xanthin-Derivat) zu verhindern, waren nicht erfolgreich. Studien im Mausmodell zielen auf die Hemmung von $\text{TNF-}\alpha$ -Transkriptionsfaktoren mit einem neuen Inhibitor, LMP-420, der die Zytokin-vermittelten Effekte hemmen konnte. Die Verbindung wurde allerdings noch nicht an Menschen getestet.^[181]

5.2.1.4.2. Interferon- γ

Der Rezeptor-1 des proinflammatorischen Faktors Interferon- γ (IFN- γ R1) wird ebenfalls mit der Pathogenese von Malaria assoziiert. Die Quelle von Interferon- γ (INF- γ) sind die T-Helferzellen des Immunsystems, deren Ausschüttung von INF- γ dem Stimulus von $\text{TNF-}\alpha$ nachfolgt.^[182, 183, 184] Die Rolle von IFN- γ R1 beim Auftreten von ZM

wurde belegt mittels genetischen Untersuchungen an Afrikanern, bei denen der polymorphisierte Rezeptor vor diesem schweren Krankheitsverlauf schützte.^[185] Test an genetisch veränderten „knock-out“-Mäusen (für INF- γ oder IFN- γ R1) bestätigen diese Ergebnisse.^[186, 187]

5.2.1.4.3. Lymphotoxin- α

Bei Lymphotoxin- α (LM- α) handelt es sich neben TNF- α um einen der Liganden von TNFR 2. Dieses Zytokin ist im Blutserum von menschlichen Malaria-Patienten^[188] sowie im Gehirn von Mäusen mit ZM in hohen Konzentrationen zu finden.^[173] Auch für diesen Fall bewiesen Tierversuche an Mäusen, dass in Abwesenheit von TNFR 2^[189, 190] und LM- α ^[191] bzw. bei alleinigem Fehlen von LM- α ein ausreichender Schutz vor ZM gewährleistet ist.

Die Rolle von LM- α bei der Pathogenese von Malaria wird demzufolge als bedeutender eingeschätzt als die von TNF- α .^[167] Eine Erklärung ist, dass heterodimeres LT α/β an den im Endothel lokalisierten TNFR 2 bindet, wodurch die ICAM-1 Produktion angeregt und die Zytoadhärenz der parasitierten Erythrozyten gefördert wird.^[151] Darüberhinaus verändert LM- α die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, so dass die infizierten Blutkörperchen leichter passieren können.

Neben den aufgeführten Zytokinen sind eine Vielzahl weiterer Zellen des Immunsystems (CD8 T-Zellen)^[192] und Faktoren wie Monozyten,^[193] Blutplättchen und Fibrine^[194] an den zellulären Pathomechanismen von ZM beteiligt. Eine Beteiligung von Stickstoffmonoxid wird ebenfalls in der Pathogenese von Malaria vermutet,^[195, 196] allerdings sind seine systemischen Konzentrationen bei unkomplizierter Malaria deutlich höher als bei den zerebralen Stadien. Möglicherweise werden die Bewusstseinsstörungen wie Koma durch den lokalen Anstieg von NO im Gehirn und nicht durch hohen Konzentrationen im Blut bedingt.^[197]

Wie sich alle diese Faktoren genau auf die schweren Verlaufsformen der Malaria im Menschen auswirken und wie sie für die Therapie genutzt werden können, ist noch unbekannt.

5.2.1.5. Diagnose

Die Diagnose der Malaria erfolgt durch eine Kombination aus klinischen Beobachtungen und der lichtmikroskopische Untersuchung von peripherem Blut. Idealerweise sollte die Blutprobe entnommen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten am Ansteigen ist und demzufolge die Parasitendichte sehr hoch ist.

Ist die Parasitendichte wie bei *P. falciparum*-Malaria besonders hoch, empfiehlt sich ein Nachweis im gefärbten Blutaussstrich. Besonders geeignet ist hier die Giemsa-Färbung, die das Zytoplasma der Parasiten blau und das Chromatin rot färbt. Die Rotfärbung resultiert aus der Interaktion von Chromatin mit einem färbbaren Komplex aus DNA und Proteinen (v. a. Histonen), der sich im Zellkern eukaryotischer Zellen befindet.^[154] Der direkte Erregernachweis ist beispielsweise in Europa die Methode der Wahl, um eine „importierte“ Malaria zu diagnostizieren. Auch in Gebieten, in denen die Parasitämien asymptomatisch verlaufen wird dieses Testverfahren angewendet. Eine anschließende Differenzierung der vier *Plasmodien* ist anhand morphologischer Kriterien möglich (s. beispielsweise Maurersche Fleckung oder Schüffnerschen Tüpfelung).

Neuere Methoden (sogenannte „Schnelltests“ wie z. B. ICT Malaria P.F[®]-Test, Opti-Mal[®]-Test) erlauben eine indirekte Diagnose durch den Nachweis von parasitenspezifischen Antigenen (Serumprävalenz) im Blut. Diese Tests werden z. B. in Kambodscha in der Landwirtschaft verwendet und benötigen weder spezielle Ausstattung noch geschultes Personal. Bei schwachen Parasitämien können allerdings falsch-negative Resultate auftreten. Solche können jedoch auch mit dem direkten Erregernachweis auftreten, wie Paralleluntersuchungen mit dem Nachweis von Parasiten-DNS mittels PCR (Polymerase Chain Reaction) gezeigt haben.^[1] Die Diagnose von Malaria mit Hilfe der PCR stellt eine relativ neue und die mit Abstand sensitivste Methode zur Malaria-Diagnostik dar. Mit ihr konnte z. B. nachgewiesen werden, dass Infektionen^[139, 147] mit *P. malariae* und *P. ovale* (oft in Form von Mischinfektionen) häufiger vorkommen als zuvor angenommen.^[198] Da der Material- und Zeitaufwand für solche PCR-Untersuchungen sehr hoch ist, ist die Methode für den Akutfall ungeeignet.

5.2.1.6. Behandlung

Bei Malaria handelt es sich um einen infektiologischen Notfall, nach dessen Diagnose sofort eine antiparasitäre Therapie eingeleitet werden muss. Bei der Wahl der verabreichten Medikamente wird nach diagnostiziertem Erreger, klinischem Schweregrad sowie Vorerkrankungen des Patienten entschieden. Die derzeit genutzten Wirkstoffe gegen Malaria greifen vornehmlich in den asexuellen Vermehrungszyklus im Menschen ein (Abb. 165 und 166) und lassen sich in sieben Wirkstoffklassen einteilen (Tab. 39).^[147]

Tab. 39 Die sieben Wirkstoffklassen und Beispiele dazugehöriger Wirkstoffe.

Unter den aufgeführten Beispielen befinden sich auch Substanzen [rot markiert] die nicht in der Malariatherapie verwendet werden, sondern sich verschiedenen Stadien der klinischen Entwicklung befinden. Für das Kombinationspräparat Dapson/Chlorproguanil wurden die klinischen Untersuchungen in Phase III abgebrochen.

<u>Wirkstoffklasse</u>	<u>Wirkstoffe</u>
4-Aminochinoline	Chloroquin, Amodiaquin
8-Aminochinoline	Primaquin, Tafenoquin
Arylaminoalkohole	Chinin, Mefloquin, Halofantrin, Lumefantrin
Artemisininine	Artemether, Artesunat
Antagonisten der Folsäure	Sulfadoxin/Pyrimethamin, Dapson/Chlorproguanil
Inhibitoren der Atmungskette	Atovaquon / Proguanil
Antibiotika	Doxycyclin, Clindamycin, Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifampicin, Fosmidomycin

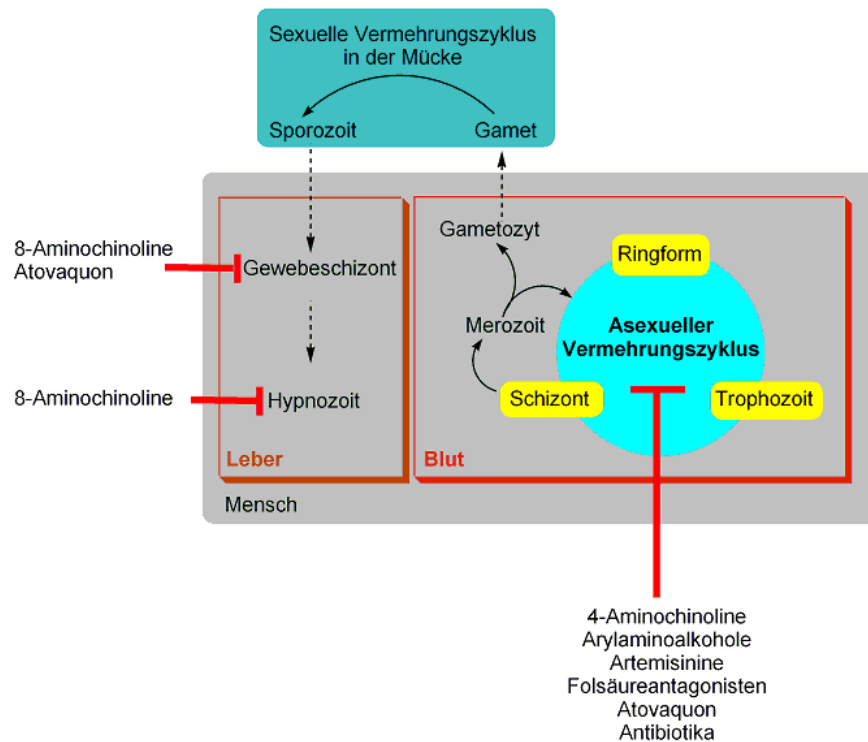


Abb. 165 Angriffspunkte von Malariatherapeutika auf die verschiedenen Entwicklungsstadien der Parasiten im Menschen [modifiziert nach Stich und Schlitzer].^[147]

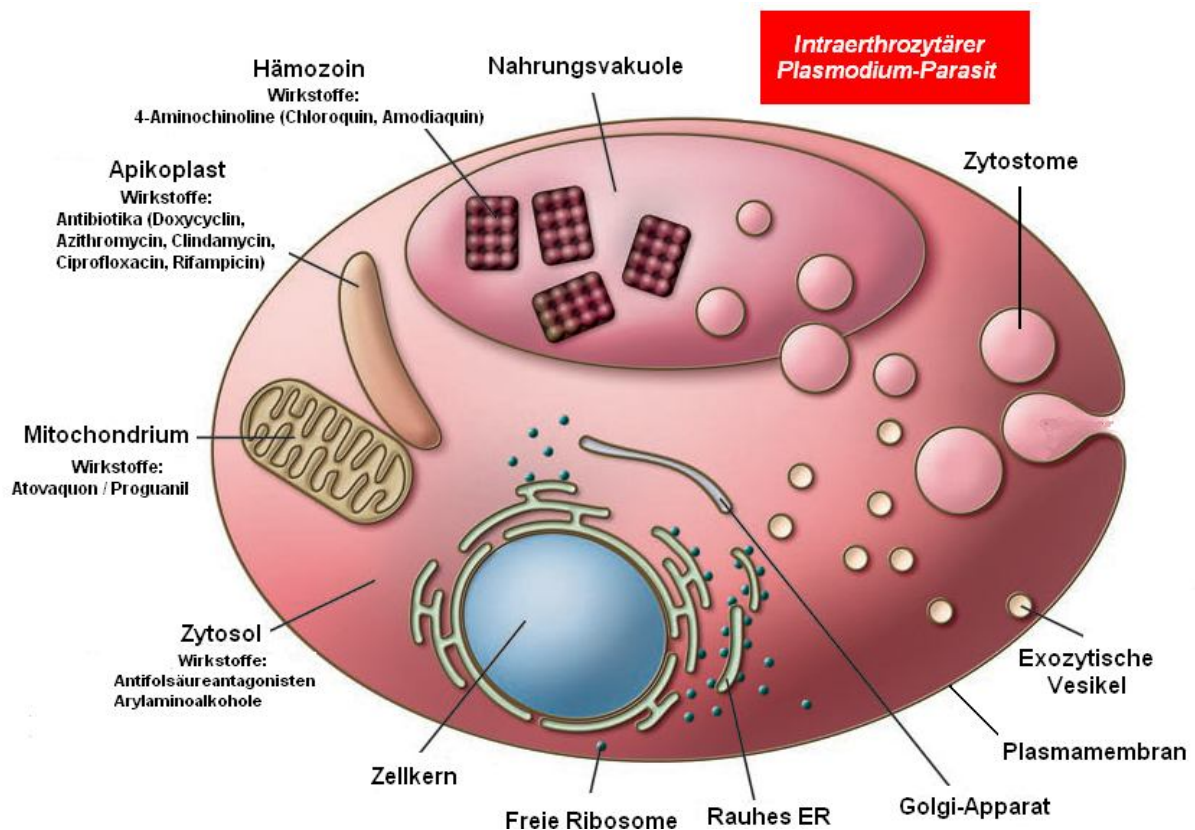


Abb. 166 Angriffspunkte der Malariatherapeutika in den intraerythrozytären *Plasmodien*.^[199]

5.2.1.6.1. 4-Aminochinoline

Die heute in der Therapie von Malariaerkrankungen eingesetzten 4-Aminochinoline haben als strukturelle Gemeinsamkeit eine basische Seitenkette an der Aminogruppe der 4-Position und einen Chlorsubstituent in der 7-Position des Chinolins. Obwohl diese Wirkstoffklasse seit über 60 Jahren in der Behandlung von Malaria eingesetzt wird, ist ihr Wirkungsmechanismus bis dato noch nicht vollständig geklärt.

Trotz kontroverser Diskussionen, gilt als sicher, dass die 4-Aminochinoline in den asexuellen Vermehrungszyklus eingreifen und mit dem Abbau von Hämoglobin im Parasiten interferieren. Während des Wachstums von der Ringform über den Trophozoiten zum Blutschizont nimmt der Parasit große Mengen an Hämoglobin auf und baut den Proteinanteil in seiner Nahrungsvakuole zu kleinen Peptiden ab. Der Häm-Anteil hingegen kann nicht abgebaut werden und durch Oxidation des zweiwertigen Eisenions zum dreiwertigen entsteht aus ihm das Ferriprotoporphyrin IX (FPIX). Dieses wird anschließend vom Parasiten durch nichtenzymatische Aggregatbildung entgiftet, da dieser Eisen(III)komplex einer Art „Giftmüll“ für ihn darstellt. Das Endprodukt dieser Reaktion ist das lichtmikroskopisch sichtbare Hämozin, das sogenannte Malaria-Pigment.^[200, 201, 202] Welche Mechanismen für die schädigende Wirkung von FPIX auf den Parasiten verantwortlich sind, ist bis dato nicht eindeutig geklärt. Es wird vermutet, dass die Schädigung von Membranen oder oxidativer Stress eine Rolle spielen.

Für die Anreicherung der 4-Aminochinoline in der Nahrungsvakuole der *Plasmodien* sorgen zum einen ihre basische Seitenkette sowie der Chinolinring. Da diese beiden Strukturelemente unter den sauren Bedingungen ($\text{pH} = 5.18$) der Nahrungsvakuole^[203] protoniert werden, liegen die 4-Aminochinoline als Dikationen vor. Dadurch ist eine Ausschleusung des Wirkstoffes in das umgebende Plasma nicht mehr möglich, so dass dort um mehrere Zehnerpotenzen niedrigere Konzentrationen als in der Nahrungsvakuole gemessen werden.

In der Nahrungsvakuole bilden die Wirkstoffe einen stabilen Komplex mit dem Ferriprotoporphyrin IX und die Zahl nicht-polymerisierter FPIX-Moleküle kumuliert, wodurch der Parasit abgetötet wird.^[204]

Auf neueren Studien basierende Theorien schlagen vor, dass der Komplex aus FPIX und 4-Aminochinolinen auf eine nicht näher definierte Zielstruktur in der Membran

wirkt und durch Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen die Transportvesikeln, die Hämoglobin zur Nahrungsvakuole transportieren, vorzeitig verklumpen. Da in den verklumpten Vesikeln kein Hämoglobin mehr abgebaut werden kann, „verhungert“ der Malaria-Erreger.^[205]

5.2.1.6.1.1. Chloroquin (265)

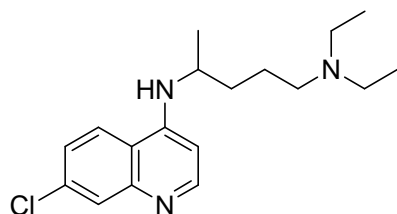


Abb. 167 Chloroquin (265)

Chloroquin (265) (Abb. 167) ist unter den Handelsnamen *Resochin*[®] und *Weimer*[®] quin auf dem deutschen Markt erhältlich und seit seiner breiten Einführung in den 1950er Jahren das bedeutendste Malariamedikament überhaupt. Der Umstand, dass die Malaria in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts zurückgedrängt und gebietsweise sogar ausgerottet werden konnte,^[206] geht auf die Vorteile des Medikamentes zurück, zu denen einfache Anwendung, gute Wirksam- und Verträglichkeit, geringe Kosten und Sicherheit bei der Verwendung bei Schwangeren und bei kleinen Kindern gehören. Als ungefährliche, besonders bei Personen afrikanischer Herkunft auftretende Begleiterscheinung der medikamentösen Behandlung gilt ein unangenehmer Juckreiz. Schwerwiegende Nebenwirkungen treten erst bei hohen Dosen und langfristigen Anwendungen (kumulative Dosen von 100 g) auf und führen zu irreversiblen Schäden an Retina und Sehnerv.^[207]

5.2.1.6.1.2. Amodiaquin (266)

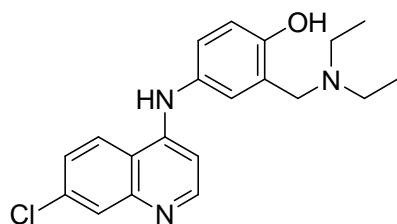


Abb. 168 Amodiaquin (266)

Durch den substituierten Phenylrest an der 4-Aminogruppe weist Amodiaquin (266) (Abb. 168) im Gegensatz zu Chloroquin eine deutlich lipophilere Seitenkette auf. Aufgrund der Dialkylaminomethylgruppe am Aromaten wird Amodiaquin (266) zur Untergruppe der 4-Aminochinoline mit Mannich-Base-Partialstruktur gezählt. Der Wirkstoff ist wegen seiner verringerten Affinität zum Chloroquin-Resistenz-Transporter auch noch in Gebieten wirksam, in denen chloroquin-sensible Erregerstämme verbreitet sind.^[208, 209] Mittlerweile sind aber auch Kreuzresistenzen zwischen den beiden Wirkstoffen beschrieben worden.^[210, 211] In Asien beträgt die mittlere VerVersagerquote bei der Amodiaquin-Monotherapie bereits 60% und erreicht ein Maximum von bis zu 83%.^[212]

Amodiaquin (**266**) wird in der Leber innerhalb von 6-12 h vollständig zu Monodesethylamodiaquin metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten liegt bei 10-14 Tagen oder mehr.^[213] Der Wirkstoff ist heute in den westlichen Ländern nicht mehr kommerziell erhältlich, da toxikologische Risiken von seinen Metaboliten ausgehen. Durch Oxidation der 4-Aminophenol-Partialstruktur entsteht ein Chinonimin, das durch seine Reaktion mit Schwefelnukleophilen in Proteinen toxisch wirkt (Abb. 169).

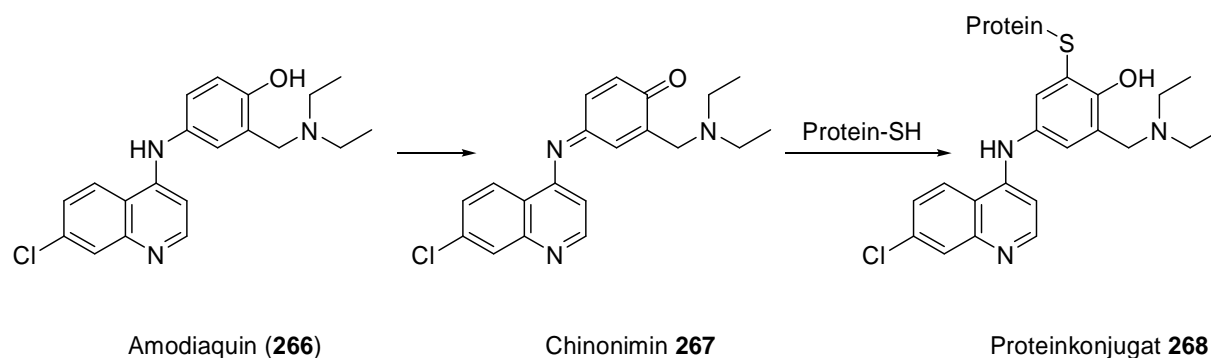


Abb. 169 Metabolisierung von Amodiaquin durch Oxidation zum entsprechenden Chinonimin.^[9]

Die toxische Wirkung der Chinonimine beruht auf ihrer Reaktion mit nukleophilen Schwefelgruppen in Proteinen.

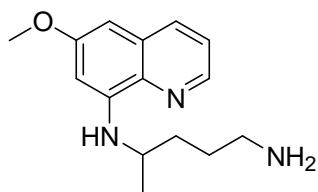
Die dabei entstehenden Proteinkonjugate **268** führen zu teils tödlichen Leberschäden und Immunantworten gegen das blutbildende System. Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden vor allem bei länger andauernder Prophylaxe beobachtet.^[70] Bei einer nur wenige Tage andauernden Therapie bei akuter Infektion soll das preisgünstige Medikament aber ausreichend sicher sein, so dass es für die Anwendung in Afrika weiter zur Verfügung steht. Als Monotherapeutikum wird es dort nur noch selten verwendet, sondern als Kombinationspartner für Artesunat oder Sulfadoxin/Pyrimethamin.^[214, 215, 216, 217]

5.2.1.6.2. 8-Aminochinoline

Die Struktur dieser Wirkstoffklasse leitet sich von den Methylenblau-Derivaten mit basischer Seitenkette ab. Die Aminoalkylkette an der Aminogruppe in 8-Position sowie die Methoxygruppe in 6-Position des Chinolinringes sind kennzeichnende

Strukturmerkmale. Aufgrund der hohen Toxizität fanden frühe Vertreter der 8-Amino-chinoline keine Verwendung in der Malariatherapie.^[147]

5.2.1.6.2.1. Primaquin (269)



Primaquin (**269**) (Abb. 170) unterscheidet sich von allen anderen Malariamedikamenten dadurch, dass es nicht nur Wirkung gegen den sexuellen Vermehrungszyklus, sondern auch gegen alle Leberstadien der Parasiten zeigt. Es ist

Abb. 170 Primaquin (**269**) derzeit die einzige Substanz, die zur Bekämpfung der hepatischen Dauerformen von *P. ovale* und *vivax* zur Verfügung steht.^[218] Die Wirksamkeit von Primaquin (**269**) gegen die erythrozytären Stadien ist gering.^[219] Die Wirkungsmechanismen der 8-Aminoquinoline sind bis dato nicht bekannt. Man vermutet, dass Metaboliten von Primaquin (**269**) mit Chinonimin-Partialstruktur einen Ubichinon-antagonistischen Effekt haben und damit zur Hemmung des Elektronentransportes in der mitochondrialen Atmungskette führen.

Zu den Vorteilen von Primaquin (**269**) zählt seine gute Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe sowie die relativ kurze Eliminationshalbwertszeit von 4-6 h.^[220] Umfangreiche klinische Studien zeigten einen protektiven Effekt von 85-93% bei Malaria tertiana (*P. vivax*) und Malaria tropica.^[218, 221, 222, 223] Bei Personen mit Störungen des Pento-sephosphatweges (= Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase) kann es bei Behandlung mit Primaquin (**269**) zu einer Verarmung an reduziertem Glutathion kommen und demzufolge zu erhöhtem oxidativem Zellstress (Methämoglobinbildung) sowie gesteigerter Hämolyseanfälligkeit der roten Blutkörperchen.^[218, 224] Als Verursacher der Nebenwirkungen werden Metaboliten des Wirkstoffes vermutet, die zuvor einen Reduktions-Oxidations-Zyklus durchlaufen haben.

5.2.1.6.2.2. Tafenoquin (270)

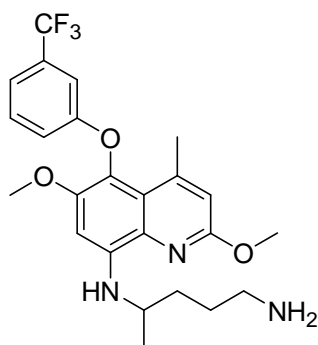


Abb. 171 Tafenoquin (270) ist eine Substanz, die aus umfangreichen Variationen des Molekülgerüsts hervorgegangen ist^[225, 226, 227] und seit einigen Jahren in klinische Studien evaluiert wird.^[228, 229] Es ist erfolgreich einsetzbar zur Eradikation von *P. vivax*-Hypnozoiten.^[203, 230] Zur Langzeitprophylaxe ist die Substanz jedoch ungeeignet, da sie sich ähnlich wie Chloroquin (265) in der Hornhaut des Auges (Kornea) ablagert. Darüberhinaus ist die Verwendung bei Personen mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, aus den gleichen Gründen wie bei Primaquin (269), kontraindiziert.^[223] Um die aus dem Gastrointestinaltrakt resorbierte Menge an Tafenoquin (270) zu erhöhen, muss das Medikament mit fettreicher Nahrung (z. B. Milch) aufgenommen werden.^[231] Letzteres gestaltet sich schwierig in der Therapie von Malariapatienten, die unter Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen leiden.

5.2.1.6.3. Arylaminoalkohole

Eines der gemeinsamen, namensgebenden Strukturelemente der Arylaminoalkohole ist ein lipophiles, aromatisches Ringsystem, das je nach Verbindung mehr (z. B. Lumefantrin) oder weniger (z. B. Chinin) ausgeprägt ist. Weitere strukturelle Gemeinsamkeiten sind sekundäre bzw. tertiäre Aminogruppen und die sekundäre Hydroxylfunktion. Obwohl alle Details ihres Wirkmechanismus nicht bekannt sind, gibt es Hinweise, dass sie wie die 4-Aminochinolin-Derivate in den Häm-Abbau der Parasiten eingreifen. Dabei soll der Angriffspunkt dieselbe, nicht näher identifizierte Membranstruktur sein wie beim 4-Aminochinolin-FPP-IX-Komplex.

Allerdings sollen die Arylaminoalkohole die Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen blockieren, so dass die Verschmelzung von Transportvesikeln und Nahrungsvakuole nicht stattfinden kann.^[205]

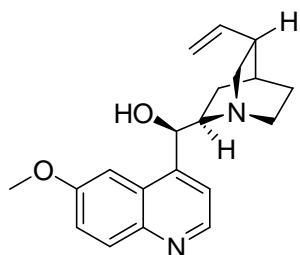
5.2.1.6.3.1. Chinin (271)

Abb. 172 Chinin (271)

Die aus der Rinde des Baumes *Cinchona peruviana* gewonnene Substanz (271) (Abb. 172), wird bereits seit 1820 verwendet und ist bei der parenteralen Therapie der komplizierten Verlaufsformen der Malaria tropica das wichtigste Medikament. Seine Effizienz bei Verwendung als Monotherapeutikum liegt in Afrika bei über 90%, aber in Südostasien mit 67-80% deutlich darunter.^[232] Um die Erfolgsquote zu steigern,

wird Chinin (271) heute vorzugsweise in Kombination mit Clindamycin (272) eingesetzt, wodurch sich die Erfolgsrate auf 95% erhöht. Um einen Rückfall bei Infektionen mit *P. falciparum* zu verhindern, muss eine sieben Tage-Therapie mit täglich drei Dosen erfolgen. Der Wirkstoff kann dabei entweder oral verabreicht oder intravenös appliziert werden. Da die meisten Malariapatienten jedoch an Übelkeit und damit verbundenem Erbrechen leiden, führt der bittere Geschmack der oralen Darreichungsformen häufig zu verfrühtem Abbruch der Behandlung. Die Alternative, die intravenöse Applikation, ist schwierig, weil reines Chinin (271) als Fertigarzneimittel nur noch in wenigen Ländern erhältlich ist. Das existierende Kombinationspräparat Quinimax® (Chinin 96%, Chinidin 2.6%, Cinchonin und Cinchonidin zu jeweils 0.7%) ist zwar gut wirksam, hat jedoch erhebliche kardiale und zentralnervöse Nebenwirkungen.^[233]

Einige Nebenwirkungen chininhaltiger Malariatherapeutika werden auch Cichonismus bezeichnet. Unter diesen Begriff fallen Ohrensausen, Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen, die bei fast allen Patienten beobachtet werden. Zu den anderen, gefährlicheren Nebenwirkungen zählen insulininduzierte Hypoglykämie und Herzrhythmusstörungen.^[147]

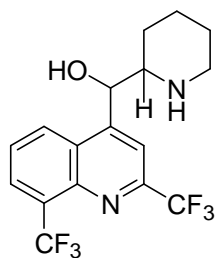
5.2.1.6.3.2. Mefloquin (273)

Abb. 173 Mefloquin (**273**) tacken zu rechnen. Als Folge dessen ist von einem prophylaktischen Einsatz bei Flugkapitänen o. ä. abzuraten. Das Medikament ist sehr wirksam gegen chloroquin-resistente *P. falciparum*-Stämme. Aufgrund seiner großflächigen Verwendung in Asien kommt es dort zu Therapieversagerquoten bis zu 60%, während es als Monotherapeutikum in Afrika noch bis zu 90% Effizienz zeigt.^[147]

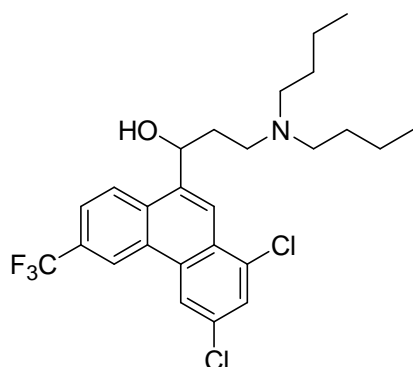
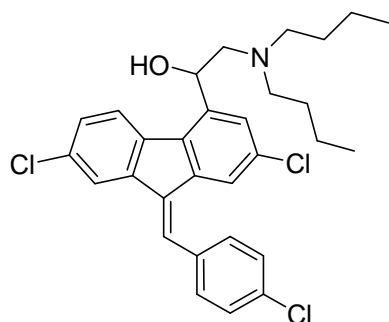
5.2.1.6.3.3. Halofantrin (274)

Abb. 174 Halofantrin (**274**) ist wegen seiner lipophilen Eigenschaften praktisch wasserunlöslich, so dass zur Verbesserung der gastrointestinalen Resorption die Einnahme an eine fettreiche Mahlzeit gebunden sein sollte. Obwohl das Medikament hohe Wirksamkeit zeigt, führten die bei Therapie auftretenden Nebenwirkungen dazu, dass das Medikament in den Industriestaaten vom Markt genommen wurde. Zu den therapiebegleitenden Komplikationen gehören lebensbedrohliche kardiale Arrhythmien, die durch Verlängerung des QT-Intervalls aufgrund einer Hemmung des K⁺-Einstroms entstehen.^[236,237,238,239]

Während des Vietnam-Krieges erlitt das amerikanische Militär große Verluste, da sich die Soldaten mit chloroquin-resistenten Malariaerregern infizierten. Daraufhin wurde die Entwicklung neuer Malaria-therapeutika angeregt, die neben Mefloquin (**273**) auch Halofantrin (**274**) (Abb.174) hervorbrachte.^[234] Das seit 1988 in der Therapie verwendete Halofantrin (**274**),^[235]

5.2.1.6.3.4. Lumefantrin (275)



Lumefantrin (**275**) (Abb. 175), das früher auch als Benflumentol bezeichnet wurde, ist als Monotherapeutikum nicht erhältlich, sondern nur in Kombination mit Artemether als *Riamet*[®] im Handel.^[240] Es ist weniger wirksam als sein struktureller Verwandter, das Halofantrin (**274**), zeigt aber nicht dessen kardiale Nebenwirkung. Bei der

Abb. 175 Lumefantrin (**275**) Applikation des Wirkstoffes in der Malariatherapie gelten die gleichen „Regeln“ wie für Halofantrin (**274**), d. h. Steigerung der oralen Bioverfügbarkeit durch Verabreichung mit fetthaltiger Nahrung. *Riamet*[®] wird verwendet, um die unkomplizierten Verlaufsformen der *Malaria tropica* zu kurieren.^[241]

5.2.1.6.4. Artemisininine

Die aus der traditionellen chinesischen Medizin stammenden Artemisininine sind die schnellsten und wirksamsten Malariatherapeutika. Sie sind durch ein für die Wirksamkeit essentielles Endoperoxid (1,2,4-Trioxan-Partialstruktur) gekennzeichnet.

Die Wirkstoffe werden hauptsächlich in der Therapie der späten Ringstadien der Malariaerreger mit hoher metabolischer Aktivität eingesetzt. Im Gegensatz zu anderen Antimalaria-Mitteln wirken sie außerdem gegen frühe Ringformen des asexuellen Vermehrungszyklus und verhindern die Übertragung der Parasiten auf neue Zwischenwirten, da sie auch gegen die sexuellen Formen in der Mücke aktiv sind.^[242]

Das aus dem einjährigen Beifuß isolierte Sesquiterpenlacton,^[243] Artemisinin, ist sowohl in lipo- als auch hydrophilen Medien unlöslich, so dass heute ausschließlich auf semisynthetische Präparate zurückgegriffen wird. Die chemischen Reaktionen, durch die die Artemisinin-Derivate hergestellt werden können, sind im Folgenden aufgeführt (Abb. 176).

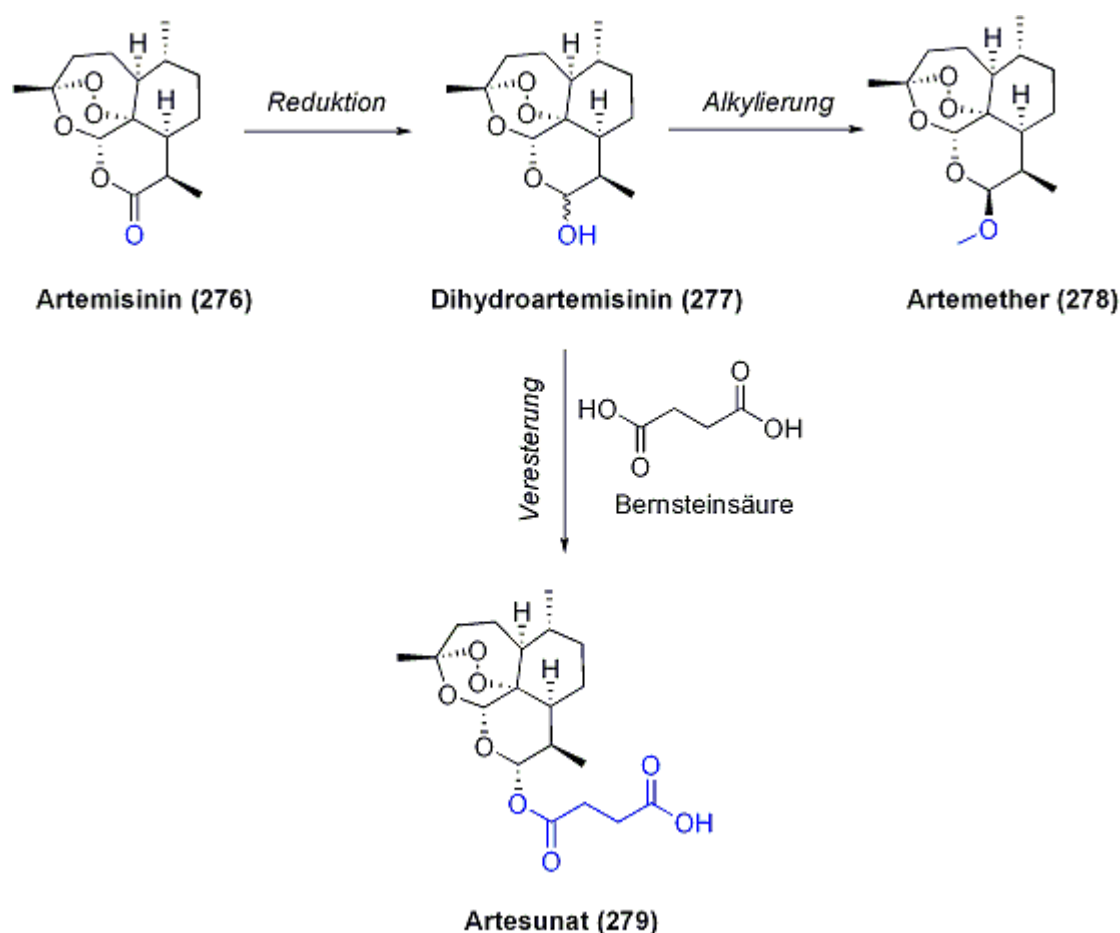


Abb. 176 Synthetische Derivate des Artemisinins [nach Stich und Schlitzer].^[147]

Durch Reduktion der Lactonteilstruktur in **276** erhält man Dihydroartemisinin (DHA) (**277**) mit seiner Halbacetalstruktur. Durch Methylierung der Hydroxylfunktion im Dihydroartemisinin (**277**) wird Artemether (**278**) gewonnen, der chemisch gesehen ein Vollacetal und kein Ether ist. Um Artesunat (**279**) herzustellen, wird Dihydroartemisinin (**277**) mit Bernsteinsäure verestert. Während der Artemether (**278**) lipophiler ist als DHA **277**, ist der Bernsteinsäureester **279** wegen seiner freien Säurefunktion deutlich hydrophiler.

Die Wirkung der Artemisinin-Derivate beruht auf der Wirksamkeit von Dihydroartemisinin (**277**), da diese Verbindung aus zwei anderen Derivaten durch Metabolisierung hervorgeht. So wird Artesunat (**279**) in wenigen Minuten zu DHA **277** hydrolysiert, während oxidative Desalkylierung von Artemether (**278**) zum selben Molekül führt.^[147] Die Wirkstoffe **276**, **278** und **279** sind sehr wirksam gegen die späten Ringstadien und reduzieren die Parasitenlast um den Faktor 10^4 pro asexuellem Zyklus. Darüberhinaus sind die Artemisinine auch aktiv gegen die Gametozyten.^[244] Dihydroartemisinin (**277**) selber unterliegt einer intensiven Biotransformation, bei der die Hydroxylie-

rung und Glucuronidierung zu hydrophilen, leicht auszuscheidenden Abbauprodukten führen (Abb 177).^[245, 246]

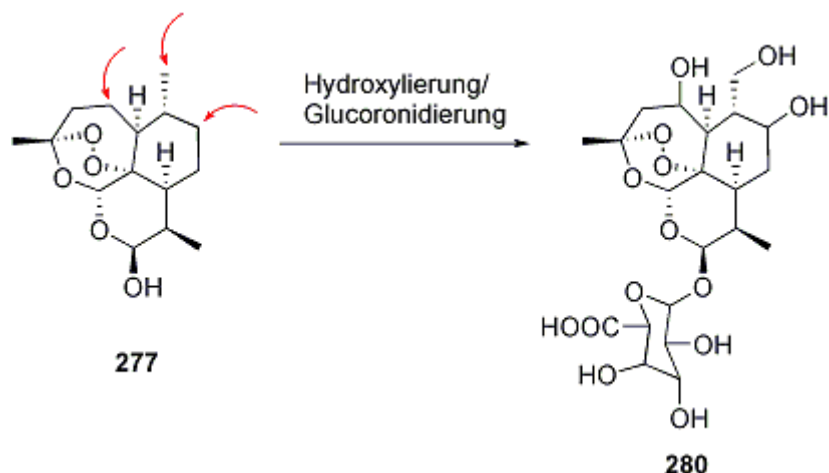


Abb. 177 Biotransformation von Dihydroartemisinin (277).

An den mit roten Pfeilen gekennzeichneten Stellen findet im Molekül oxidative Desalkylierung statt. Die dort entstehenden Hydroxylfunktionen sowie die nachfolgende Glukoronidierung führen zu leicht auszuscheidenden Metaboliten.

In Bezug auf ihren Wirkmechanismus wurde zunächst der Begriff der „eisengezündeten Streubombe“ („iron-triggered-cluster-bomb“) etabliert.^[247] Es wurde angenommen, dass eine Eisen-(II)-vermittelte Spaltung der Endoperoxidstruktur zur Bildung von hochreaktiven Radikalen in der Nahrungsvakuole führt.

Die gebildeten Kohlenstoffradikale sollten dann^[201, 246, 248, 249] mit allen sich in ihrer Reichweite befindlichen Proteinen und dem Hämoglobin selber reagieren. Die Proteine würden auf diese Weise inaktiviert und die Aggregatbildung des Häms unterbunden werden, so dass der Parasit ähnlich wie beim Chloroquin an seinem produzierten „Giftmüll ersticken“ würde (Abb. 178).

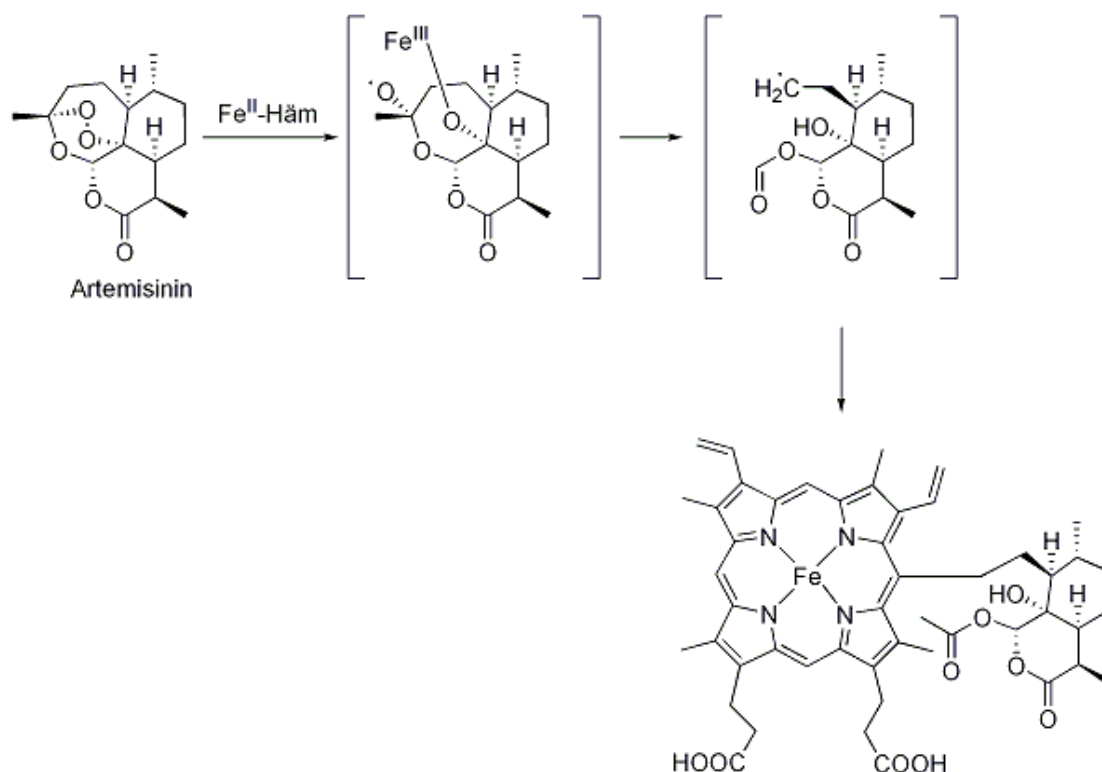


Abb. 178 **Möglicher Mechanismus der radikalischen Alkylierung von Häm durch Artemisinin (276) [modifiziert nach Wiesner *et al.*].^[234]**

Obwohl die Theorie der „eisengezündeten Streubombe“ sehr plausibel klingt, gibt es diverse experimentelle Befunden die ihr entgegenstehen.

Stattdessen sollen nach einer Theorie von Krishna *et al.* die Artemisinin-Derivate sehr spezifisch eine membranständige Ca^{2+} -ATPase (*Pf*ATP6) hemmen, die Calciumionen in das ER (Endoplasmatisches Retikulum) transportiert.^[250] Die daraus resultierenden zellulären Mechanismen, die zum Tod der Parasiten führen, sind bis dato nicht erforscht (Abb. 179).

Die Frage, ob für die Effektivität der Wirkstoffe auf die *Pf*ATP6 eine eisenvermittelte Radikalbildung benötigt wird oder nicht, ist nicht klar. Die Tatsache, dass Derivate der Wirkstoffe nur außerhalb der Nahrungsvakuole gefunden wurden und bereits parasitäre Entwicklungsstadien ohne Hämoglobinabbau abgetötet werden, sprechen gegen den Radikalmechanismus. Die Anwesenheit von Eisen(II)-Kationen im Cytosol sprechen wiederum für die Theorie.

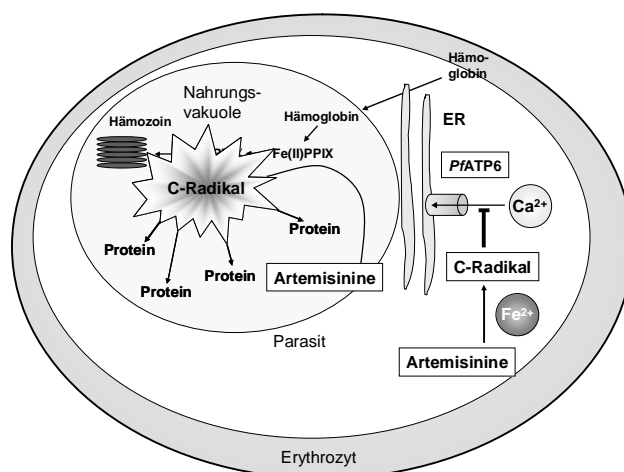


Abb. 179 Wirkmechanismen der Artemisinine.^[147]

Die Wirkung der Artemisinine beruht entweder auf der unspezifischen Modifikation von Proteinen oder der spezifischen Hemmung einer Ca^{2+} -Pumpe.

Darüberhinaus konnten die *PfATP6* im Labor durch gezielte Punktmutation insensitive gegen Artemisinine gemacht werden.^[251] Außerdem wurden bereits in französisch Guayana und Senegal Isolate mit deutlich verminderter Sensitivität gegenüber Artemether und einem mutierten *pfatp6*-Gen nachgewiesen. Die Gefahr, dass sich *Plasmodien*-Artemisinin-Resistenzen entwickeln, ist demzufolge groß.

5.2.1.6.4.1. Artesunat (276)

Die Applikation des Wirkstoffes erfolgt auf intravenösem, intramuskulärem, oralem oder rektalem Weg und bestimmt sehr stark die Zeitdauer, bis die maximale Plasmakonzentration an Dihydroartemisinin (**277**) erreicht ist. Bei oraler und rektaler Gabe ist das Maximum im Plasmaspiegel nach ca. 2 h erreicht, während es bei intramuskulärer Injektion nur 1 h dauert.^[220] Artesunat (**276**) ist der am häufigsten verwendete Kombinationspartner der „Artemisinin-basierten-Kombinationstherapie“ (artemisinin based combination therapy, ACT), die als Hoffnungsträger der WHO in der Malariatherapie gilt.^[252] Die Kombinationspartner sind Mefloquin (**273**), Amodiaquin (**280**) und die Kombination der Folsäureantagonisten Pyrimethamin (**281**)/Sulfadoxin (**282**). Besonders seit die Monotherapie mit Mefloquin (**273**) ihre Wirkung in Asien verloren hat, wird es gerne in Kombination mit Artesunat (**279**) verwendet. Aber auch gegen diese Kombination entwickelt sich bereits eine Resistenz unter den *P. falciparum*-

Stämmen. In Afrika hingegen verwendet man Artesunat (**279**) vor allem mit Amodiaquin (**280**) oder Pyrimethamin (**281**)/Sulfadoxin (**282**).^[220]

5.2.1.6.5. Folsäureantagonisten

Bakterien und *Protozoen* können Folsäure *de novo* synthetisieren, während der Mensch auf die Folsäurezufuhr mit der Nahrung angewiesen ist (Abb. 180).

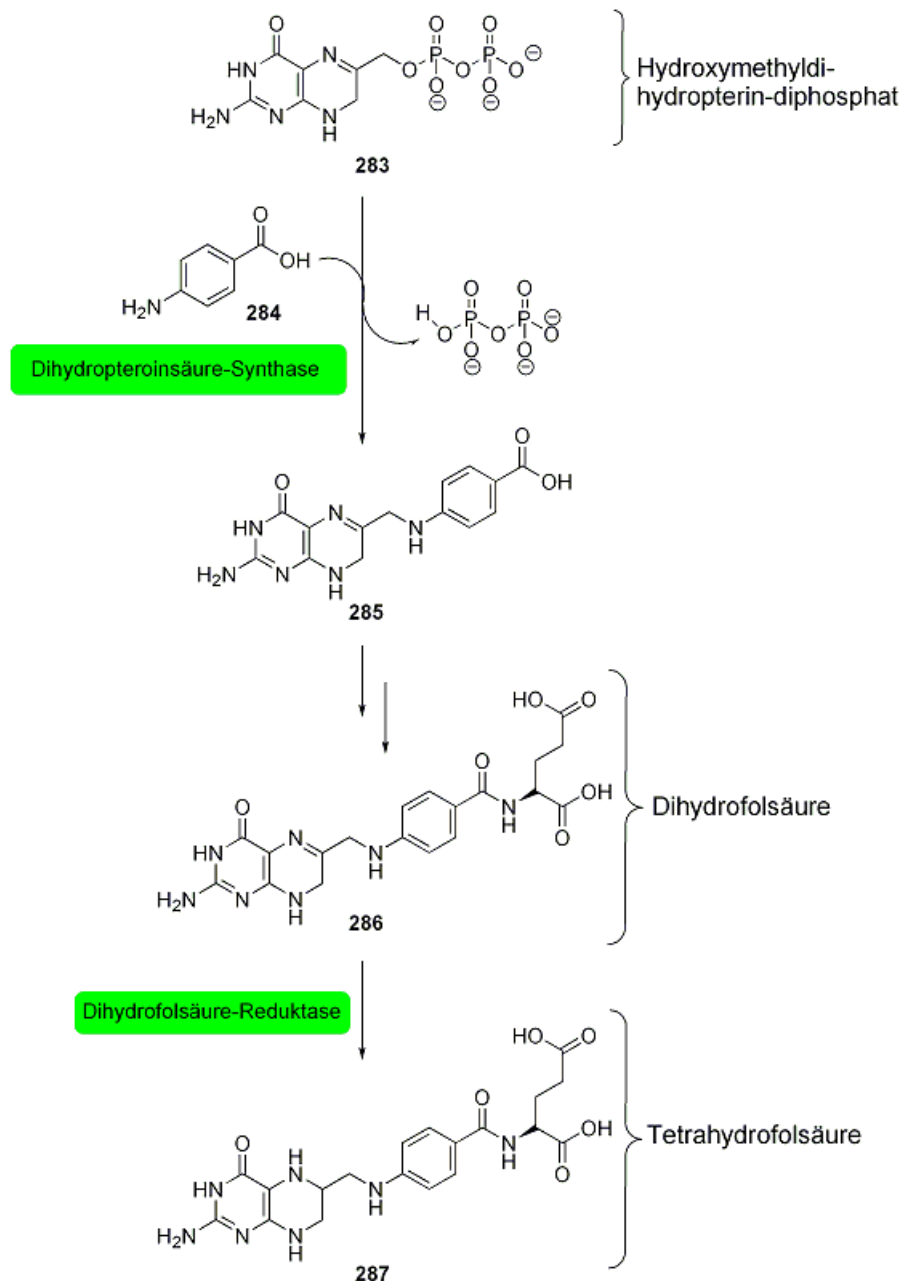


Abb. 180 Vereinfachte schematische Darstellung der Biogenese von Tetrahydrofolsäure (287) bei Bakterien und *Protozoen* [modifiziert nach Stich und Schlitzer]^[147]

Die Tatsache, dass der Mensch nicht über das Enzym Dihydropteroinsäure-Synthase verfügt und sich seine Dihydrofolsäure-Reduktase auch strukturell ausreichend von der der Mikroorganismen unterscheidet, wurden die Hemmstoffe beider Enzyme zu Beginn der antimikrobiellen Chemotherapie verwendet. Da die Hemmstoffe der Dihydropteroinsäure-Synthase, die Sulfonamide Sulfadoxin (**288**) und Dapson (**289**), als Monotherapeutika nur eine sehr schwache Wirkung gegen die Parasiten zeigen, werden sie ausschließlich in Kombination mit Dihydrofolsäurereduktase-Inhibitoren (Pyrimethamin (**290**), Chlorproguanil (**291**)) verwendet, mit denen sie synergistisch wirken.^[253]

5.2.1.6.5.1. Hemmung des ersten Katalyseschlittes

Die Dihydropteroinsäure-Synthase katalysiert die Substitution des Diphosphates im Hydroxymethyldihydropterin-Diphosphat (**283**) durch 4-Aminobenzoessäure (**284**) (Abb. 180). Die 4-Aminosulfonamiden sind Antagonisten von 4-Aminobenzoessäure (**284**) und wirken als falsche Substrate mit Hydroxymethyldihydropterin-Diphosphat, wobei sich die sogenannte Sulfa-Dihydropteroinsäuren bilden. Diese schwefelhaltigen Derivate hemmen ebenfalls das Parasitenwachstum, indem sie möglicherweise die Dihydrofolsäurereduktase hemmen (Abb. 180).^[254, 255, 256]

Das als Dihydropteroinsäure-Synthase-Inhibitor vorgesehene Kombinationspräparat aus Sulfadoxin (**288**) und Dapson (**289**) (Abb. 180) wurde nie in der Malariatherapie eingesetzt, da seine klinische Entwicklung eingestellt wurde.

Dapson wurde ursprünglich als Lepra-Medikament bekannt und es strukturell als „Sulfonamid“ zu charakterisieren ist falsch, da es sich um ein „Sulfon“ handelt.^[253]

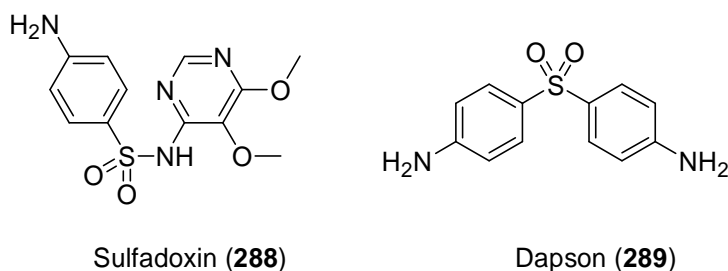


Abb. 181 Inhibitoren der Dihydropteroinsäure-Synthase.

5.2.1.6.5.2. Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase

Zu den Hemmstoffen der Dihydrofolsäure-Reduktase zählen Pyrimethamin (**290**) (Daraprim[®]) und Proguanil (**292**) (Paludrine[®]) (Abb. 182), die seit fast 70 Jahren in der Behandlung von *Malaria tropica* eingesetzt werden.

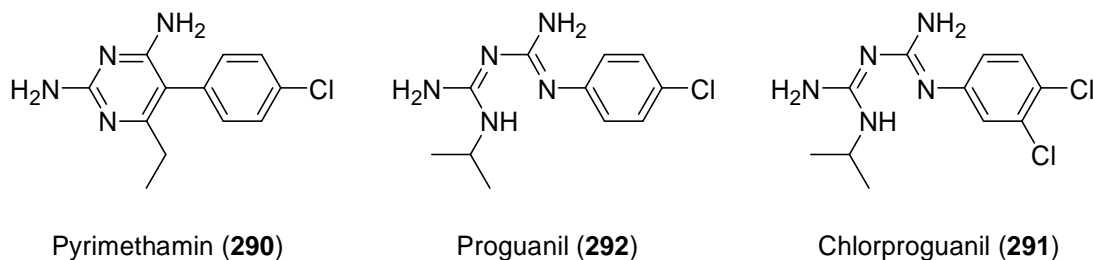


Abb. 182 Inhibitoren der Dihydrofolsäure-Reduktase.

Sowohl Proguanil (**292**) als auch sein Derivat, Chlorproguanil (**291**), sind sogenannte Prodrugs, aus denen durch Cytochrom-P450 vermittelte Oxidation der Wirkstoff Cycloguanil (**293**) bzw. Chlorcycloguanil (**294**) hervorgeht (Abb.183).^[224, 257, 258, 259]

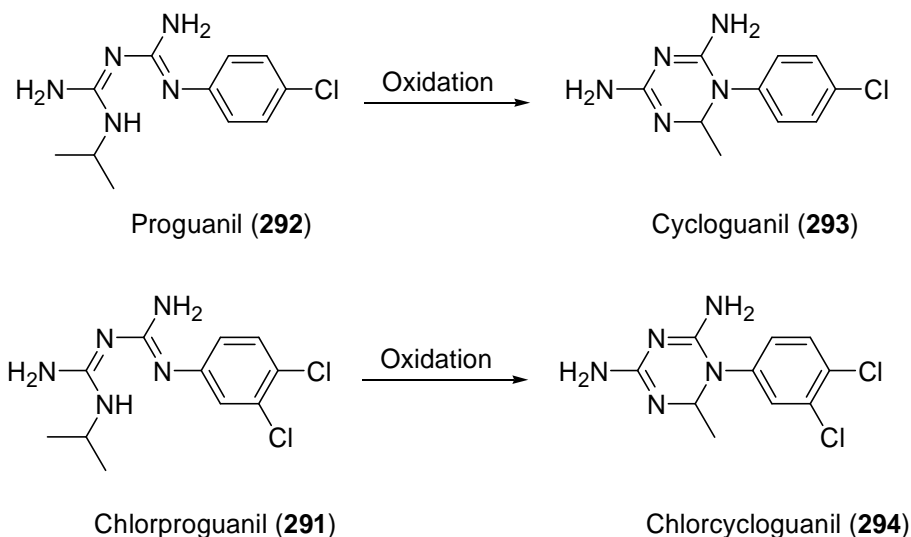


Abb. 183 Oxidation von Proguanil/Chlorproguanil durch das Enzym Cytochrom-P450.^[147]

5.2.1.6.5.3. Kombinationspräparate der Folsäureantagonisten

5.2.1.6.5.3.1. Sulfadoxin/Pyrimethamin (282/281)

Das unter dem Namen Fansidar® bekannte Kombinationspräparat wird in der Therapie der unkomplizierten Malaria tropica eingesetzt.^[260] Die Kombination ist bei kurzer Therapiedauer gut verträglich. Bei prophylaktischer Langzeitanwendung treten allerdings Nebenwirkungen wie Knochenmarksdepression oder toxische Epidermolyse auf.^[236] Diese schweren Begleiterscheinungen und die sich ausbreitende Resistenz der Erregerstämme sind der Grund, dass das Kombinationspräparat in vielen Ländern nicht mehr im Handel ist.

5.2.1.6.6. Inhibitoren der Atmungskette

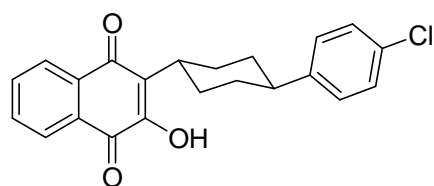


Abb. 184 Atovaquon (**295**)

Atovaquon (**295**) (Abb. 184) ist ein Strukturanalogon des Ubichinons und gehört strukturell zur Klasse der Naphthochinone, deren antiparasitäre Wirkung bereits sehr früh erkannt wurde. Durch die Bindung von Atovaquon (**295**) in die Q₀-Bindetasche des Cytochrom-bc₁-Komplexes sistiert den Elektronentransport in der Atmungskette, so dass das mitochondriale Membranpotential zusammenbricht. Ohne funktionierende Atmungskette ist der Parasit nicht lebensfähig und stirbt schnell ab.^[261, 262, 263]

Atovaquon (**295**) zeigt in Kombination mit dem nicht-biotransformierten Proguanil (**292**) einen ausgeprägten Synergismus,^[264, 265] indem es die Konzentration von Atovaquon (**295**) verringert, die für den Zusammenbruch des Membranpotenzials notwendig ist. Die Metabolisierung zu Cycloguanil (**293**) ist für die Wechselwirkung mit dem Naphthochinonderivat **295** bedeutungslos. In Deutschland ist die Kombination unter dem Handelsnamen *Malarone*® erhältlich, welches als gut verträglich gilt und nicht nur gegen die Blut-, sondern auch gegen die primären (nicht gegen die Hypnozoiten) Leberstadien der Malariaerreger wirkt.^[266]

Die Wirksamkeit von *Malarone*® in der Therapie von unkomplizierter Malaria tropica liegt bei 95%^[267, 268] und über 96%^[212] bei Verwendung als Prophylaktikum. Auch akute Stadien von Malaria tertiana und quartana lassen sich mit dem Medikament

behandeln. Das Auftreten von Resistenzen bei der Kombinationstherapie mit Atovaquon/Proguanil (**295/292**) ist unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich.^[147]

Eine kürzlich veröffentlichte Theorie schlägt folgenden Mechanismus für den Synergismus von *Malarone*® vor. Um das mitochondriale Membranpotential aufrecht zu erhalten, ist der Elektronentransport in der Atmungskette wichtig. Bei Hemmung dieses biochemischen Pfades, gewinnt ein alternativer Weg zum Elektronentransport an Bedeutung. Es wird Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat (ADP) hydrolysiert und ADP anschließend durch einen membrangebundenen Transporter gegen ATP ausgetauscht. Der Austausch wird von einem Netto-Einwärtstransport von negativer Ladung begleitet.^[269] Proguanil (**292**) blockiert diesen Austausch und führt so zusammen mit Atovaquon (**295**) zum schnellen Absterben der Parasiten.

5.2.1.6.7. Antibiotika

Auf den ersten Blick scheint es, dass Antibiotika eine Wirkung an *Plasmodien* haben, zeigen viele dieser Substanzen einen Anti-Malaria-Effekt. Die Erklärung für dieses Phänomen ist, dass die einzelligen, eukaryotischen Erreger der Malaria einen Apparat zur Proteinbiosynthese in den Mitochondrien und dem Apikoplasten besitzen, der dem von Bakterien ähnelt.^[261, 270, 271]

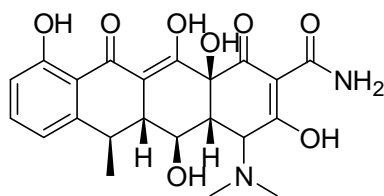
Der Apikoplast ist ein Zellorganell, welches als Relikt einer Rotalge, die im Laufe der phylogenetischen Entwicklung in ein *Ur-Plasmodium* inkorporiert wurde, übrig geblieben ist. Im Apikoplasten findet die Häm-, die Fettsäure- und die Isopentenylidiphosphat-Biosynthese statt.^[272] Bei der Gabe von Antibiotika bei Malaria-Infektionen zeigt sich während des ersten intrazellulären, asexuellen Zyklus keinen sichtbarer Effekt. Es wird stattdessen ein zeitverzögertes Absterben der Parasiten beobachtet (engl. „delayed-kill-effect“ oder „delayed death phenotype“), das mit der Invasion der Erreger in neue Wirtszellen beginnt.^[273]

Möglicherweise verhindern Antibiotika in denen durch Teilung neu entstandenen Apikoplasten die Synthese der Proteine, die dort für den Import der Proteine sorgen, welche für die Biosynthesen notwendig sind.

Die Tetracycline binden an die 16S RNA der 30S-Untereinheit der Ribosomen und verhindern die Drehung der aminoacylierten *t*-RNA in ihre korrekte Position, so dass die Guanosintriphosphat(GTP)-Hydrolyse inaktiviert wird. Ohne GTP-Hydrolyse werden die Peptidketten nicht verlängert und die Proteinbiosynthese abgebrochen.^[274]

Wegen dem „delayed-kill-effect“ der Antibiotika hält das Fieber in der Monotherapie länger an und die „Parasiten-Clearance“ dauert mit 4 Tagen signifikant länger als mit den klassischen Malaria-Therapeutika.^[200] Daher wäre ein solches Therapiekonzept nur für bereits immune Patienten geeignet. Um Patienten ohne Immunität zu kurieren, werden Antibiotika nur in Kombination mit schnellwirksamen Malariatherapeutika (meist Chinin oder Artesunat) eingesetzt.^[275]

5.2.1.6.7.1. Doxycyclin (296)



Die Verbindung **296** (Abb. 185) ist der bedeutendste Vertreter aus der Gruppe der Tetracycline. Der Wirkstoff wird in Kombination mit den schneller wirksamen Malariatherapeutika Chinin (**271**) oder Artesunat (**279**)^[276] zur

Abb. 185 Doxycyclin (**296**) i.v. Applikation bei leichten bis schweren Verlaufsformen von *Malaria tropica* eingesetzt. Die orale Gabe von Chinin/Doxycyclin (**271/296**) wird nur bei unkomplizierter Malaria eingesetzt. Die Resorption von Doxycyclin (**296**) aus dem Gastrointestinaltrakt ist hervorragend. Seine Halbwertszeit liegt bei 18 h.^[277]

Bei der Einnahme des Antibiotikums ist wegen der Gefahr von Ösophagus-Ulzera auf aufrechte Haltung zu achten.^[221] Da phototoxische Reaktionen zu erwarten sind, muß während der Behandlung die Exposition mit Sonne vermieden werden. Bei Schwangeren und Kindern unter acht Jahren sollte der Wirkstoff nicht zum Einsatz kommen, da sich Tetracyclin-Kaliumphosphat-Komplexe in das Skelett einlagern.^[139, 278]

5.2.1.6.7.2. Clindamycin (297)

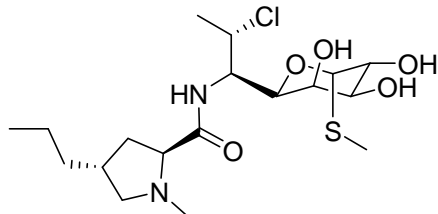


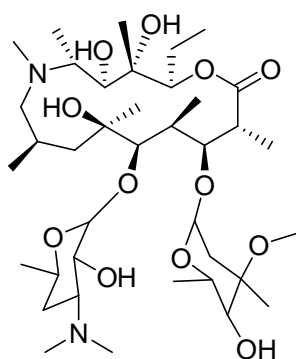
Abb. 186 Clindamycin (**297**)

Das Derivat (**297**) von Lincomycin (Abb. 186) bindet in die sog. MLS-Bindetasche (Makrolide, Licosamide, Streptogramine) der 50S-Untereinheit der Ribosomen und blockiert deren Substratbindung. Da die Wirkung stark verzögert eintritt, wird es zusammen mit Chinin (**271**) und Artesunat (**279**) verwendet, ob-

wohl unkomplizierte Malaria auch mit einer Clindamycin-Monotherapie kuriert werden kann.^[137]

Die Kombination Chinin/Clindamycin (**271/297**) wird mittlerweile zur Therapie der unkomplizierten sowie der komplizierten Malaria tropica empfohlen^[277, 279, 280, 281] und gilt als sicher in der Schwangerschaft^[282] und bei Kindern.^[283] Wegen seiner Halbwertszeit von 2-4 h ist Verbindung **297** nicht zur Prophylaxe geeignet. Eine lebensbedrohliche Nebenwirkung ist pseudomembranöse Enterokolitis, deren Risiko bei der relativ kurzen Anwendungsdauer in der Malariatherapie als gering eingeschätzt wird.^[284]

5.2.1.6.7.3. Azithromycin (298)



Die Bindungsstelle dieses Makrolidantibiotikums (Abb. 187) liegt ebenfalls in der MLS-Bindetasche der großen Untereinheit des Ribosoms und überlappt partiell mit der von Clindamycin (**297**). Azithromycin (**298**) blockiert den Tunnel, durch den die wachsende Peptidkette das Ribosom verlässt und führt zum Kettenabbruch nach bereits 2-8 verknüpften Aminosäuren.^[285] Der Wirkstoff zeigt Synergismus

Abb. 187 Azithromycin (**298**) bzw. additive Wirkung mit 4-Aminochinolinen (Chloroquin (**265**)) oder Arylaminoalkoholen (Chinin (**297**), Mefloquin (**273**), Primaquin (**269**) und Tafenoquin (**270**)),^[286, 287, 288] wirkt aber nicht in Kombination mit Amodiaquin (**280**) oder Artesunat (**279**).^[289] Zur Prophylaxe oder als Monotherapeutikum gegen Infektionen mit *P. vivax* ist **298** zwar erfolgreich,^[290, 291] als Schutz gegen Malaria tropica jedoch unzureichend.^[153, 292]

5.2.1.6.7.5. Fosmidomycin (299)

Das Fosmidomycin (**299**) ist ein Inhibitor der 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-Reduktoisomerase (DXR), ein Enzym, das die Mevalonat unabhängige Isoprenoidbiosynthese katalysiert. Dieser Stoffwechselweg kommt in allen vier humanpathogenen *Plasmodien*-Arten vor und ist im Menschen nicht zu finden (Abb. 189).

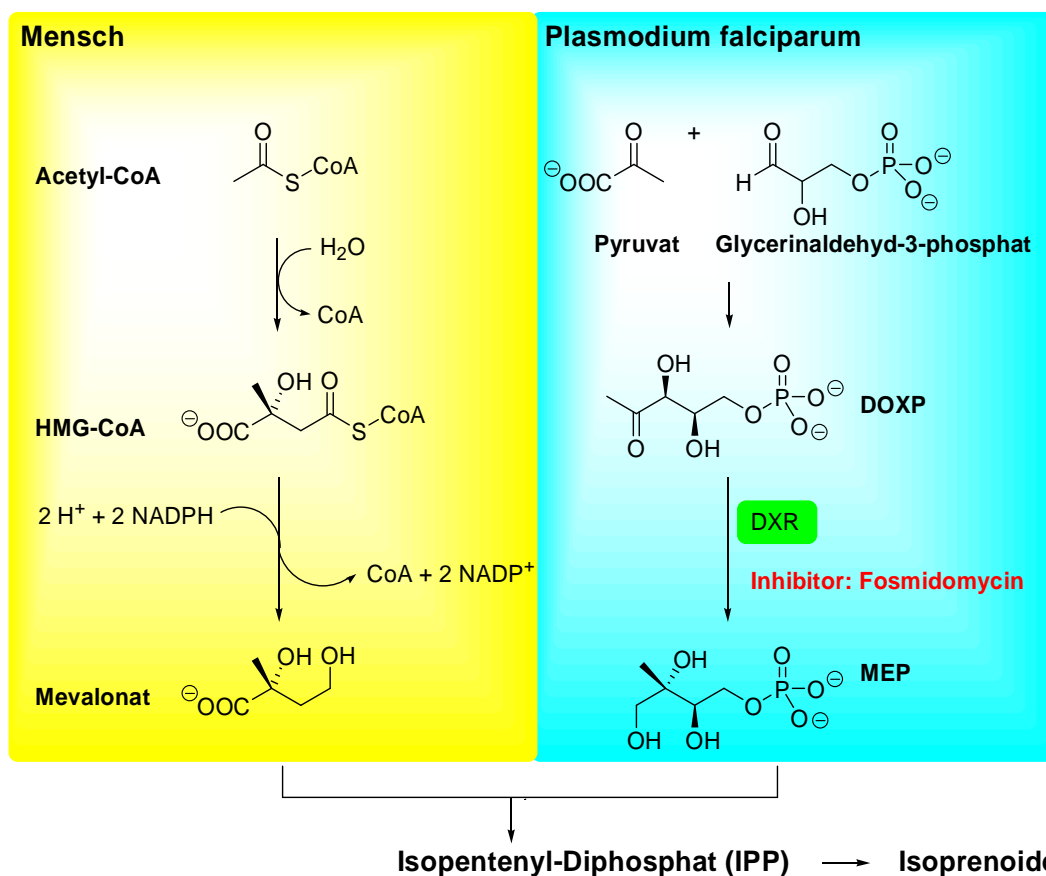


Abb. 189 Vereinfachte schematische Darstellung der Isoprenoid-Biosynthese [modifiziert nach Stich und Schlitzer].^[147]

Das DXR ist das zweite im sogenannten DOXP-Stoffwechselweg (DOXP = 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat (**300**)) vorkommende Enzym. Es katalysiert die Isomerisierung und Reduktion von DOXP zu 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat (MEP) (**301**).^[293] Das Antibiotikum **299** (Abb. 190) wirkt inhibitorisch als Substrat-analogon von DOXP (**300**).^[294]

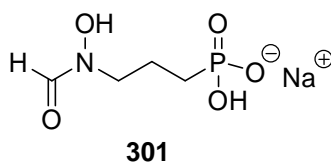


Abb. 190 Das Antibiotikum Fosmidomycin (**301**).

Der Wirkstoff wurde in Kombination mit Artesunat (**279**)^[295] oder Clindamycin (**272**) in klinischen Studien erprobt und zeigt in beiden Fällen gute Wirksamkeit.^[296] Bei der Monotherapie hingegen kommt es zur einer inakzeptablen Rückfallrate bei nicht immunen Patienten.

5.3. Resistenzmechanismen bei *P. falciparum*

Mittleweile ist *P. falciparum* gegen einen Vielzahl der gängigen Malariatherapeutika resistent geworden.^[206, 297] Diese Resistenz entstand durch evolutionäre Selektion von spontan auftretenden Mutanten, gegen welche die eingesetzten Medikamente unwirksam waren. Die Mechanismen in *P. falciparum*, die zu Resistenz führen, sind auf molekularer Ebene eingehend untersucht worden. Dabei konnte gezeigt werden, dass Punktmutationen die Akkumulation der Therapeutika am Wirkort nicht stattfinden. Außerdem wird die Affinität der Antimalaria-Wirkstoffe zum Zielmolekül verringert.^[298, 299, 300, 301,302,303,304,305]

5.3.1. Chloroquin-Resistenz

Chloroquin (**265**) galt als Wirkstoff, der ohne Kombination mit anderen Malariamitteln sowohl Infektionen mit *P. falciparum* als auch mit *P. vivax* kurieren konnte. Obwohl Verbindung **265** auch heute noch in den Endemiegebieten ein adäquates Mittel in der Behandlung von Malaria tertiana ist, zeigt es bei Malaria tropica so gut wie keine Wirkung mehr.^[306] Ausgenommen sind Infektionen mit *P. vivax*, die in Papua-Neuguinea oder den östlichen Teilen Indonesien erworben wurden, wo die Hälfte der vorkommenden *P. vivax*-Erregerstämme gegen Chloroquin (**265**) resistent ist. Diese Chloroquin-resistenten *P. vivax*-Stämme beginnen sich aber auch bereits über Teile von Asien, Südamerika und Indonesien auszubreiten.^[307]

Verantwortlich für die Resistenz gegen Chloroquin (**265**) (Abb.191) ist eine Punktmutation auf dem Codon 76 (K76T) im *pfcr*-Gen, das in allen isolierten, chloroquin-resistenten Stämmen gefunden wird. Das *pfcr*-Gen kodiert den Chloroquin-Resistenz-Transporter (CRT), ein Protein der „Drug/Metabolite-Transporter“-Superfamilie. Es ist in der Membran der Nahrungsvakuole lokalisiert, wobei seine physiologische Funktion dort ungeklärt ist. In der vermuteten Substratbindetasche befindet sich im Wildtyp des CRT an der Position 76 die Aminosäure Lysin, deren Seitenkette unter dem sauren pH-Wert der Nahrungsvakuole positiv geladen ist. Die geladene Seitenkette des Lysins und das ebenfalls zweifach positiv geladene Chloroquin-Dikation stoßen sich ab und der Wirkstoff kann sich nicht der Substratbinderegion des CRT nähern. Durch die Mutation wird Lysin gegen Threonin (K76T) aus-

getauscht. Da Threonin eine neutrale Seitenkette besitzt, wird die dikationische Form des Wirkstoffes nicht mehr abgestoßen und Chloroquin (**265**) aus der Nahrungsvakuole geschleust. Zusammen mit der K76T-Punktmutation wird im *pfmdr1*-Gen, das für den Membrantransporter MDR1 (MDR = Multi Drug Resistance) kodiert, eine zusätzliche Mutation (N86Y) koselektiert. Allerdings beeinflusst diese zweite Genveränderung den Grad der Chloroquinresistenz nur gering.^[308, 309]

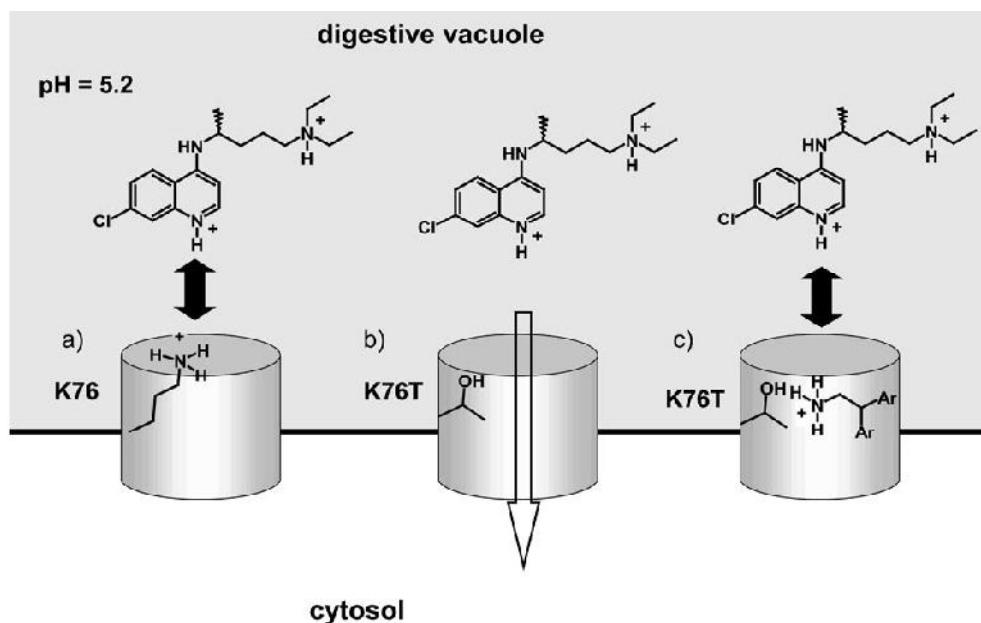


Abb. 191 Chloroquin-Resistenz-Mechanismen.

- Die positiv geladene Seitenkette von Lysin, die auf Codon 76 des Wildtyp *pfcr1*-Gens liegt, stößt das unter physiologischen Bedingungen als Dikation vorliegende Chloroquin (**265**) ab.
- Durch Punktmutation wird im CRT Lysin gegen Threonin (K76T) ausgetauscht. Die neutrale Seitenkette stößt das zweifach positiv geladene Chloroquin (**265**) nicht mehr ab, das von der Nahrungsvakuole ins Zytosol transportiert wird.
- Durch Zugabe von „Resistance-Reversern“ wird die positive Ladung wiederhergestellt.

Durch Zugabe von Resistance-Reversern kann *in vitro* die kationische Abstoßung in der Substratbindetasche der CRT-Transporter wiederhergestellt werden. Die allgemeinen Strukturmerkmale der Chloroquin-Resistance-Reverser, deren Prototyp Verapamil (**302**) ist, sind zwei lipophile, aromatische Reste und eine basische Aminoalkylseitenkette (Abb.192).

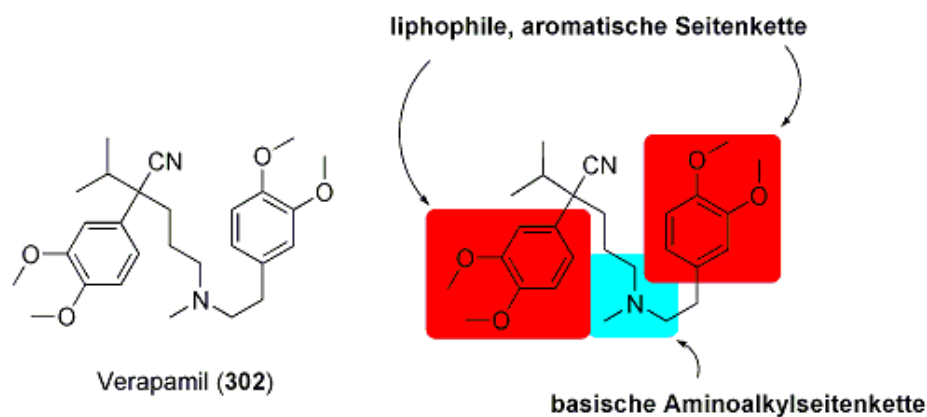


Abb.192 Der Resistance-Reverser Verapamil (302).

Die Arylreste sollen mit einer lipophilen Region der Substratbindetasche reagieren, während die unter physiologischen Bedingungen protonierte Aminofunktion die positive Ladung wiederherstellt.

Zu diesen Verbindungen zählen neben Verapamil (302) unter anderem H1-Antihistamina und Neuroleptika.^[310,311,312,313] Erste Versuche, Chloroquin (265) mit dem Antihistaminikum Chlorpheniramin (303) zu kombinieren, wurden durchgeführt.^[69]

5.3.2. Resistenzen gegen Antifolate

Die Wirkung der Antifolate beruht darauf, dass sie die an der Synthese von Tetrahydrofolsäuren (287) beteiligten Enzyme inhibieren und als Folge dessen die Synthese der Nukleinsäuren im Parasiten gestoppt wird. Da *P. falciparum* sehr schnell viele genetische Mutationen durchlaufen kann, sind die mutierten „Enzyme“ heute resistent gegen die beiden Wirkstoffe. Bereits 1970 kam es in Thailand zu gehäuftem Therapieversagen mit Sulfadoxin/Pyrimethamin (SP) (288/290).^[314] Dieselbe Resistenz hat sich danach in kürzester Zeit über ganz Asien bis nach Afrika ausgebreitet, so dass einmalige Anwendung von SP nicht mehr ausreicht, um unkomplizierte *P. falciparum*-Infektionen zu kurieren. Sobald mit einem Wirkstoff keine erfolgreiche Behandlung mehr möglich ist, verringern sich automatisch die Chancen ihn effektiv mit anderen, wirksameren Präparaten in Kombination einzusetzen.^[315, 316]

5.3.3. Resistenz gegen Mefloquin und andere Arylaminoalkohole

Die Resistenz gegen Mefloquin (**273**) hat ihre Ursache darin, dass der Wirkstoff zu umfangreich verwendet worden ist und sich mehrfach wirkstoffresistente *P. falciparum*-Stämme selektiert haben.^[315, 317, 318, 319, 320] Die Resistenz gegen Chinin (**271**), Mefloquin (**273**), Halofantrin (**274**) und Lumefantrin (**275**) sowie eine reduzierte Empfindlichkeit gegen Dihydroartemisinin (**277**) wird durch die gesteigerte Anzahl der Kopien des Wildtyp-*pfmdr1*-Gens hervorgerufen.^[321, 322, 323, 324, 325, 326, 327] In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass Mefloquin (**273**), Halofantrin (**274**) und Artemisinin (**276**) durch die MDR1-Transporter von ihrem Wirkungsort, dem Cytosol, in die Nahrungsvakuole transportiert werden.^[328]

5.3.4. Resistenz gegen Atovaquon (295)

Atovaquon (**295**) ist ein relativ neuer Wirkstoff, der in Form eines Kombinationspräparates (Atovaquon/Proguanil) (**295/292**) eingesetzt wird und hohe Heilungschancen für den Fall der unkomplizierten Malaria tropica verspricht.^[329, 330]

Unter einer Monotherapie mit Verbindung **295** kommt es schnell zur Selektion resistenter Mutanten mit Therapieversagerraten um 30%.^[331] Die wichtigste Resistenz vermittelnde Mutation ist dabei der Austausch von Tyrosin T268 gegen Serin (T268S) oder Cystein (T268C) im *pfcytb*-Gen. In beiden Fällen wird eine hydrophobe Seitenkette durch eine hydrophile ersetzt und die Affinität des unpolaren, lipophilen Cyclohexylrestes von **295** zum Cytochrom-bc1-Komplex um mehr als das 100-fache vermindert.^[332]

5.3.5. Resistenz gegen Malarone® (Atovaquon/Proguanil) (295/292)

Obwohl die Gefahr von Resistenzen für das Kombinationspräparat sehr gering ist, wurden trotz allem Fälle dokumentiert, in denen es nach Mutationen im Cytochrom-bc₁-Gen in der Position 268 zu Therapieversagen kommt.^[333, 334, 335, 336] Die Häufigkeit solcher Parasiten liegt zurzeit unter 1%.^[204, 337, 338]

5.3.6. Resistenz gegen Folsäureantagonisten

5.3.6.1. Resistenzmechanismen gegen die Hemmstoffe der Dihydropteroinsäure-Synthase

Im Laufe der Anwendung von Folsäureantagonisten haben sich Stämme selektiert, die mehrere Mutationen in dem für die Dihydropteroinsäure-Synthase kodierenden *dhps*-Gen tragen und demzufolge gegen die Enzyminhibitoren deutlich weniger empfindlich sind.

Eine der wichtigen Wechselwirkungen zwischen den Dihydropteroinsäure-Synthase-Inhibitoren und ihrem Zielenzym ist eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der 4-Aminogruppe der Wirkstoffe und einer Hydroxylgruppe, die zu einem Serin in Position 436 gehört. Durch Punktmutation wird Serin gegen Alanin (S436A) ausgetauscht und die Wasserstoffbrückenbindung kommt nicht mehr zustande.

Wird das Serin gegen das sterisch anspruchsvollere Phenylalanin (S436F) ersetzt, kann der Inhibitor nicht mehr an das aktive Zentrum des Enzyms binden. Weitere Mutationen betreffen die Stellen A437G, K540E, A581G und A613S, durch die sich die Topologie der Bindetasche derart verändert, dass die Affinität zum Inhibitor verringert wird.

Doch nicht nur bei *P. falciparum*-Stämmen entscheidet die Interaktion mit den Seitenketten von Aminosäuren über die Affinität der Folsäureantagonisten zum Enzym. Bei *P. vivax* beispielsweise befindet sich in der Position 585 ein Valin. Dieses Valin ist dem Alanin 613 in *P. falciparum* äquivalent und bewirkt eine deutliche Positionsänderung von Sulfadoxin (**288**) in der Bindetasche. Durch diese Verschiebung kann Verbindung **288** die für die inhibitorische Wirkung wichtige Wasserstoffbrückenbindung zu Serin 382 nicht mehr (äquivalent zu Serin 436 in *PfDHFR*) ausbilden. So erklärt sich die schwache Wirkung von Sulfadoxin (**288**) gegen *P. vivax*.^[339, 340, 341, 342]

5.3.6.2. Resistenzmechanismen gegen die Inhibitoren der Dihydrofolsäure-Reduktase

PfDHFR-Inhibitoren-resistente Stämme sind heute keine Seltenheit mehr, was mit der schrittweisen Anhäufung von Mutationen im *dhfr*-Gen zusammenhängt. Auch in

diesem Fall entscheidet der gezielte Austausch einer Aminosäure über die Wirksamkeit der Wirkstoffe.

Die Schlüsselmutation ist der Austausch von Serin in Position 108 gegen Asparagin (S108N). Die sterisch anspruchsvollere Seitenkette des Asparagins und der Chlorphenylsubstituent der Inhibitoren stoßen sich ab, wodurch die Affinität des Inhibitors zur Reduktase verringert wird. Ein weiterer mutationsbedingter Effekt ist, dass sich die Substratbindetasche vergrößert und die Hemmstoffe nicht mehr so fest an sie gebunden werden. So ist die Dreifachmutante S108N/N51I/C59R ca. 100-fach und die Vierfachmutante S108N/N51I/C59R/I164L ungefähr 500-fach weniger empfindlich gegen Pyrimethamin (**290**) als der entsprechende Wildtyp. Durch die Anwendung von Chlorcycloguanil (**294**) können noch Infektionen mit Dreifachmutanten therapiert werden. Seine Wirkung auf vierfach mutierte Erreger ist jedoch von keiner therapeutischen Bedeutung mehr.^[285]

5.3.6.3. Resistenzen gegen Sulfadoxin/Pyrimethamin (288/290)

Die Gründe für die Bildung von Resistenzen bei den Erregerstämmen liegen auch für das Kombinationspräparat im Mutationsstatus des *dhfr*-Gens. Sowohl gegen die Dreifach- als auch die in Asien auftretende Vierfachmutante ist das Medikament unwirksam. Der Therapieerfolg ist demzufolge an die regionale Verbreitung der Mutanten gekoppelt.^[260] Wegen seines geringen Preises wird *Fansidar*® in Afrika weiterhin verwendet, wobei häufig Amodiaquin (**280**) oder Artesunat (**279**) zugegeben werden.^[214]

Die Selektion resistenter *P. falciparum*-Stämme gegen Sulfadoxin/Pyrimethamin (**288/290**) wird durch die lange Eliminationshalbwertszeit der Kombinationspartner (Sulfadoxin: 116 h, Pyrimethamin: 81h) begünstigt, da die Parasiten während dieser Zeit subtherapeutischen Konzentrationen ausgesetzt sind. Dieses Problem sollte durch LapDap® (Dapson/Chlorproguanil (**288/290**)) umgangen werden, da die Halbwertszeiten kürzer sind (Dapson: 20-30 h, Chlorproguanil: 12-20 h).^[343] Die Wirkung auf die bevorzugt in Afrika vorkommenden Dreifachmutante war für das Kombinationspräparat LapDap® noch ausreichend hoch,^[344, 345, 346] während vollständiges Therapieversagen bei der Vierfachmutante beobachtet wurde.^[347] Da klinische Entwicklung für die Kombination Dapson/Chlorproguanil wurde in der Zwischenzeit ab-

gebrochen, weil das Auftreten von hämolytischer Anämie als Nebenwirkung beobachtet wurde.

5.4. Neue Wirkstoffe zur Therapie von Malaria

Aufgrund der weit verbreiteten Resistenzen gegen die bestehenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen müssen neue Medikamente zur Behandlung von *Plasmodien*-Infektionen gefunden werden. Derzeit befinden sich gerade acht weitere potenzielle Wirkstoffkandidaten kurz vor Beginn oder in der klinischen Testphase. Fünf dieser Verbindungen **304-308** (Abb. 193) sind Strukturvarianten der 4-Aminochinoline, wobei Ferroquin (**304**) als strukturelle Besonderheit die „Sandwich-Verbindung“ Ferrocen in der Seitenkette trägt. Alle diese Substanzen sind für den Einsatz gegen chloroquin-resistente Erregerstämme bestimmt.

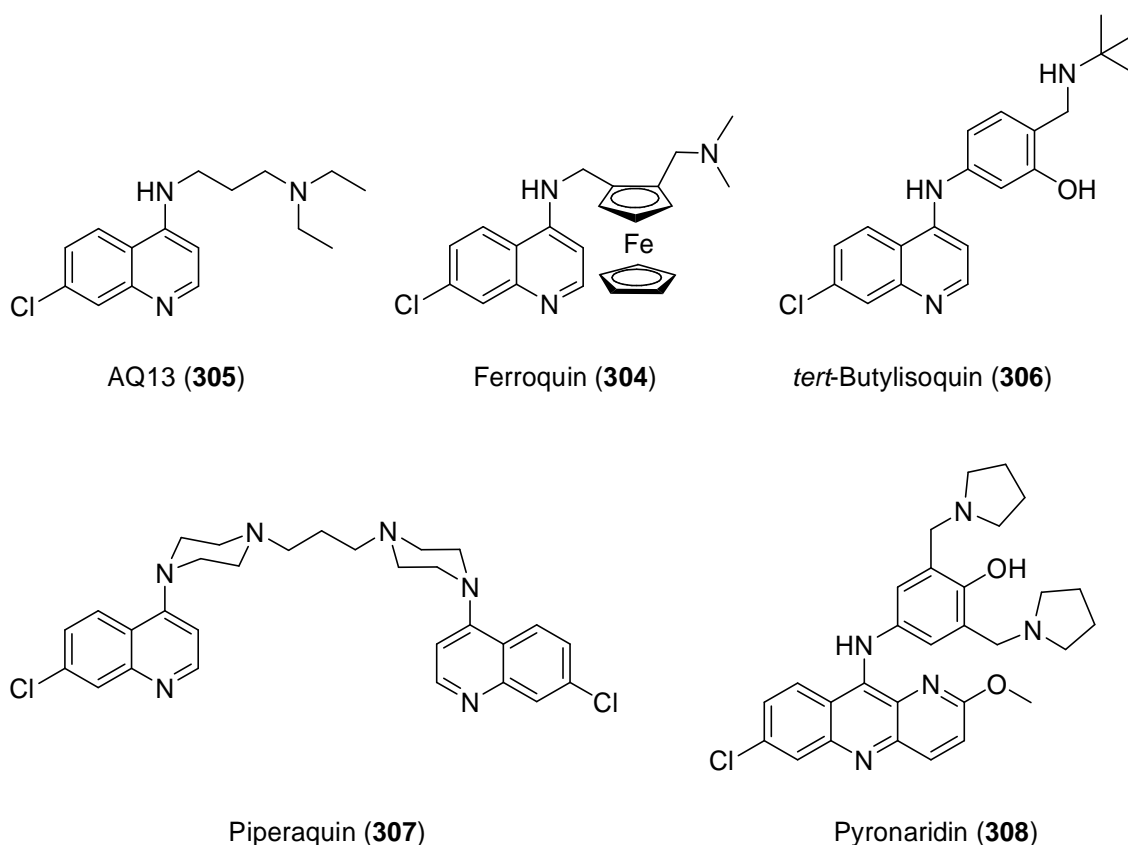


Abb. 193 Derivate der Aminochinoline 304-308, die sich als Antimalaria-Mittel in unterschiedlichen Phasen der klinischen Entwicklung befinden.

AQ13 (**305**) ist ein Derivat von Chloroquin (**265**) mit einer verkürzten Seitenkette, das hohe Aktivität gegen *P. falciparum*-Erreger aufweist, die bereits gegen **265** resistent

geworden sind ($IC_{50} = 59 \text{ nM}$ vs. 315 nM für Chloroquin). Ähnlich wie andere Vertreter der 4-Aminochinoline ist die Verbindung anfällig für oxidative Desalkylierung, durch die inaktive Metaboliten produziert werden.^[348]

Bei *tert*-Butylisoquin (**306**) wurden die Positionen der Mannich-Base-Teilstruktur und der Hydroxylgruppe vertauscht, mit dem Ziel die Bildung toxischer Chinonimine zu unterbinden. Außerdem wurde die Dimethylaminogruppe durch eine *tert*-Butylaminofunktion ersetzt, die nicht so leicht metabolisiert werden kann. Die klinische Entwicklung wurde mittlerweile abgebrochen, weil die Substanz unerwartet toxisch war.

Bei Ferroquin (**304**), das seit 2007 in Phase-II klinischer Studien ist, handelt es sich um ein Derivat des Chloroquins (**265**), das eine Ferrocen-Einheit in seiner Seitenkette besitzt, welche dem Molekül einen sehr lipophilen Charakter verleiht.^[349] Die *in vitro* Aktivität dieser Organometall-Verbindung gegen chloroquin-resistente *Plasmodien*-Stämme lag für beide enantiomeren Formen im nanomolaren Bereich. *In vivo* waren die beiden Enantiomere deutlich weniger wirksam als das Racemat, was einen additiven oder synergistischen Effekt zwischen den beiden Isomeren vermuten lässt.^[350] Es wird angenommen, dass das Molekül wegen des Sandwich-Komplexes nicht an die Substratbindestelle des CRT andocken kann.^[351] Durch seine sehr lipophile Natur kann es zudem sehr leicht Zellmembranen passieren, was eine gute Voraussetzung für die Bioverfügbarkeit von potentiellen Wirkstoffen ist. Es ist außerdem in wässrigen Medien stabil und nicht anfällig für Oxidationen durch Sauerstoff. Darüberhinaus konnte bereits nachgewiesen werden, dass der Mutationsgrad des *pfcr*-Genes keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Ferroquin (**304**) hat.^[352]

Piperaquin (**307**) gehört ebenfalls zur Gruppe, der sich in der klinischen Testphase befindenden neuen 4-Aminochinolin-Derivate. Strukturell gehört die Verbindung zur Gruppe der Bischinoline, da zwei Aminochinoline über eine Alkylkette verknüpft sind. Bereits 1965 wurde das Molekül **304** von Rhone-Poulenc erwähnt und später in China weiterentwickelt und eingesetzt. Aufgrund der breiten Anwendung sind Piperaquin-resistente Stämme in Südostasien weit verbreitet. Da das Medikament allerdings nur lokal begrenzt erhältlich war, sind chloroquin-resistente *P. falciparum*-Stämme in Afrika heute immer noch empfindlich gegenüber Piperaquin (**307**). Erste Kreuzresistenzen zwischen den beiden 4-Aminochinolin **265** und **307** sind jedoch

bereits aufgetreten. In den Industriestaaten ist das Präparat nicht erhältlich, da es nicht nach deren Qualitätsstandards hergestellt wird.

Der Vorteil von Verbindung **307** ist seine gute Verträglichkeit. Die Erhöhung des Blutdrucks ist die bekannteste Nebenwirkung. In Asien wird derzeit bereits eine fixe Kombination aus Piperatquin (**307**) und Dihydroartemisinin (**277**) eingesetzt.^[285]

Pyronaridin (**308**) befindet sich als Kombinationspräparat mit Artesunat (**279**) in der klinischen Entwicklung. Es gehört aufgrund seines Azaacridin-Ringsystems strukturell eigentlich nicht zu den 4-Aminochinolinen. Es ist aber in seinem Wirkmechanismus dem der 4-Aminochinoline vergleichbar. Das Molekül **308** besitzt wie Amodiaquin (**280**) einen 4-Aminophenol-Rest, aus dem durch Oxidation ein toxisches Chinonimin entstehen kann. Dieses für die Bildung des potenziell gefährlichen Metaboliten verantwortliche Strukturelement kann durch die sterisch anspruchsvollen, zweifach vorhandene Mannich-Basen-Partialstruktur vor dem Angriff von Schwefelnukleophilen abgeschirmt werden.^[285]

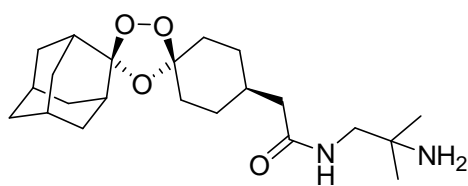


Abb. 194 Das Peroxid, OZ-277 (**309**)

Bezüglich des synthetischen Peroxides OZ-277 (**309**) (Abb. 194) bestanden große Hoffnungen auf die Gewinnung eines neuen Malariatherapeutikums. Durch die Verknüpfung des zentralen Peroxids mit einem Adamantyl- und Cyclohexylrest

konnten Stabilität und Wirksamkeit perfekt ausbalanciert werden. Die klinische Entwicklung war zwischendurch abgebrochen worden, da die Bioverfügbarkeit bei Malaria-Infizierten dreimal niedriger war als bei gesunden Probanden der Phase-I-Studien, ist aber mittlerweile wieder aufgenommen worden.

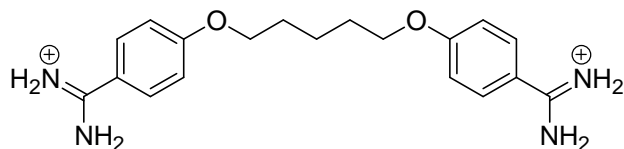


Abb. 195

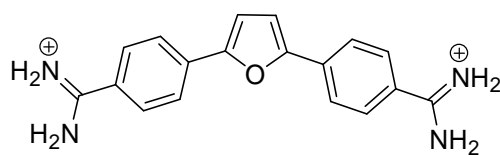
Pentamidin (**310**)

Pentamidin (**310**) (Abb. 195) gilt als Leitstruktur einer neuen Wirkstoffklasse, den Diamidinen und wurde ursprünglich als Therapeutikum des frühen

Stadiums der afrikanischen Schlafkrankheit (*Trypanosoma brucei*) entwickelt.^[285]

Furamidin oder DB75 (**311**) (Abb. 196), in welchem die flexible Alkylkette des Pentamidins (**310**) gegen einen starren 2,5-Furylenrest^[353] ausgetauscht wurde, zeigt mit

einem $IC_{50} = 15.5 \text{ nm}$ eine gute Wirksamkeit gegen *Malaria tropica* und vergleichbare Effizienz gegen *P. vivax* Parasitämien.^[354]



Furamidin (DB75) (**311**)

Abb.196 Das unter physiologischen Bedingungen zweifach positiv geladene DB75 (**311**).

Obwohl der genaue Wirkmechanismus von DB75 (**311**) unbekannt ist, wird vermutet, dass die Diamidine **310** und **311** ebenfalls mit dem FPIX interferieren und die Funktion der parasitären Mitochondrien hemmen.^[355]

Da das Furamidin (**311**) unter den physiologischen Bedingungen als Dikation vorliegt (Abb. 196) und deshalb nicht über den Gastrointestinaltrakt resorbiert werden kann, wird es in Form eines neutralen Prodrugs, Pafuramidin (DB289) (**312**), verabreicht.

Durch oxidative Desalkylierung und anschließender Reduktion des intermediär entstehenden Amidoxims entsteht in der Leber aus **312** die Wirkform, das Furamidin (**311**) (Abb. 197).^[356]

Ähnlich wie Petamidin (**310**) wurde DB289 (**312**) ursprünglich als Therapeutikum gegen die ersten Stadien der Afrikanischen Schlafkrankheit entwickelt. In klinischen Studien der Phase-II (23 Patienten) war Verbindung **312** mit 96%igem Therapieerfolg wirksam gegen *P. vivax*-Malaria sowie unkomplizierte *P. falciparum*-Infektionen.^[357]

Die klinische Entwicklung als Anti-Malaria-Medikament wurde allerdings abgebrochen und DB289 (**312**) nur noch als Therapeutikum der Afrikanischen Schlafkrankheit weiterentwickelt.

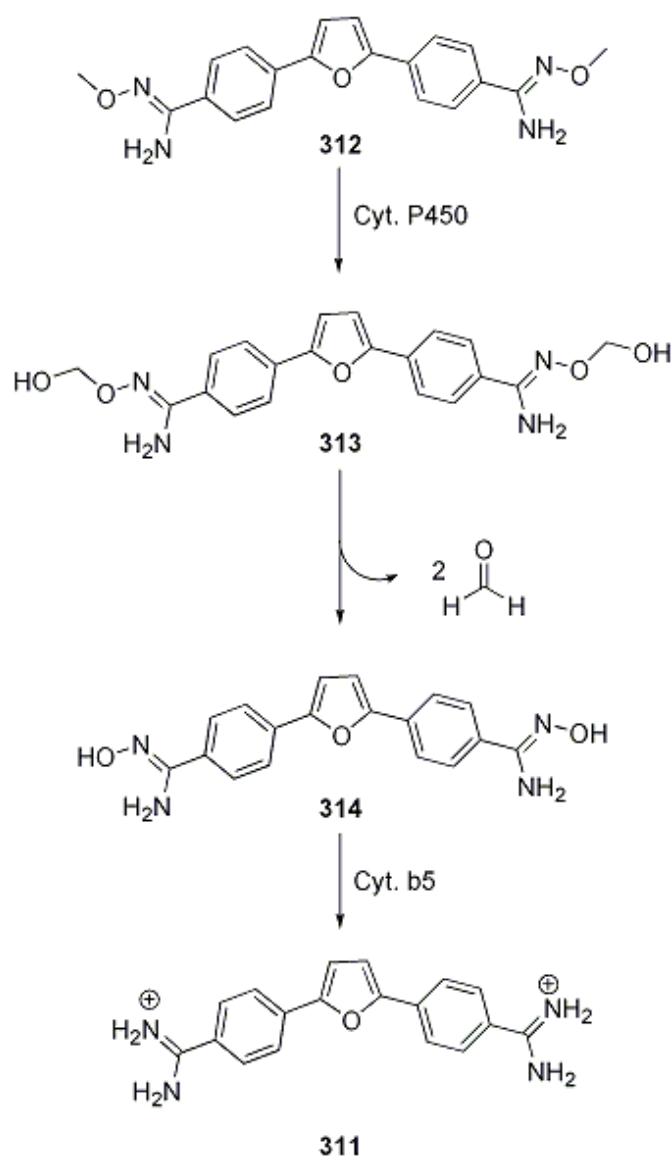


Abb. 197 Metabolisierung von DB289 (312) zu Furamidin (311) in der Leber [modifiziert nach Schlitzer].^[358]

Der erste Schritt der Metabolisierung ist die Hydroxylierung der Methylgruppen der O-Methylamidoxim-Partialstruktur in **312** durch das Enzym Cytochrom P450 (Cyt. P450). Das gebildete Hemiacetal **313** bildet unter Abspaltung von zwei Molekülen Formaldehyd ein Diamidoxim **314**. Cytochrom-b5 (Cyt. b5) katalysiert danach die Reduktion zu Furamidin (**311**).

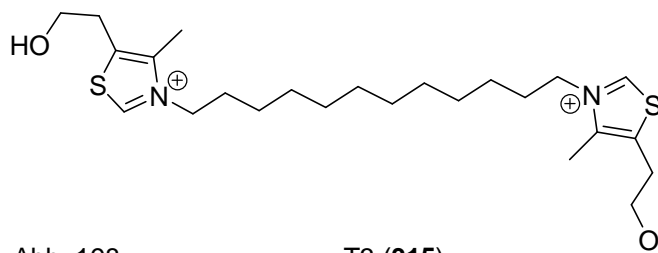


Abb. 198

T3 (315)

Die als T3 (**315**) (Abb.198) bezeichnete Verbindung ist ein weiterer Kandidat in der klinischen Entwicklung. Die Substanz ist zweifach positiv geladen und wird nur in parenteraler Form verabreicht. Target

von T3 (**315**) ist die Phosphatidylcholin-*de-novo*-Biosynthese, die entweder im Bereich der Cholinaufnahme oder anderer, noch nicht näher definierter Enzyme gehemmt wird. Möglicherweise sind die Effekte auch synergistisch. Durch seine biskationische Struktur könnte das Molekül **315** auch mit FPIX wechselwirken und so die Aggregatbildung des Häm stoppen.^[359]

5.5. Kontrollstrategien zur Vermeidung von Infektionen mit Malaria

Um die Ausbreitung der Malaria in den Endemiegebieten einzugrenzen und Menschen außerhalb dieser Regionen vor Neuinfektionen zu schützen, wurden bzw. werden die folgenden Kontrollstrategien angewendet.

5.5.1. Vektorkontrolle (Bekämpfung des Überträgers)

In den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde von der WHO ein Programm zur Vermeidung von Neuinfektionen durch gezielte Bekämpfung der *Anopheles*-Mücke ins Leben gerufen. Ein wichtiger Bestandteil der Kampagne war der massive Gebrauch von DDT (*p,p'*-Dichlor-2,2-diphenyl-1,1,1-trichlorethan) zur Insektenbekämpfung innerhalb von Wohnräumen. Anfänglich wurden gute Erfolge bezüglich der Eradikation der *Anopheles*-Mücken erzielt, in Folge dessen sich die Zahl der Malaria-toten von mehreren Millionen pro Jahr auf weniger als 200.000 reduzierte. Mit der Zeit entwickelten sich auf Seiten der Mücken durch Selektion zunehmend Resistenzen gegen das Insektizid, so dass dessen großflächiger Einsatz seit 1970 nicht mehr den gewünschten Erfolg zeigt.

Darüberhinaus stellte man fest, dass DDT in der Nahrungskette kumulierte und als Promotorsubstanz bei chemischer Karzinogenese fungiert. Der langfristige Schaden für die dem Insektizid ausgesetzten Menschen war demzufolge größer als sein Nutzen bei der Eliminierung der *Anopheles*-Mücken. Wegen seiner „Nebenwirkungen“ wird DDT in vielen Ländern nicht mehr produziert, gehandelt oder angewendet. Die modernen Methoden der Vektorkontrolle bauen auf weniger toxische Insektizide

gegen adulte Mücken (z. B. Pyrethroide), Umweltveränderungen (z. B. Entwässerung von Sumpfgebieten), biologische Maßnahmen (z. B. larvenfressende Fische) oder spezifische Situationen (z. B. Bewässerungssysteme).^[277, 290]

5.5.2. Expositionsprophylaxe

Konkrete Wirkung zeigen sämtliche Programme, die besonders nachts den Aufenthalt in mückensicheren Räumen (Klimaanlagen, Fliegengitter, mit Insektiziden behandelte Moskitonetze) oder die Behandlung von Haut und Kleidung mit moskitoabweisenden Mitteln, sog. Repellentien (z. B. DEET und Icaridin) auf Haushaltsebene propagieren. Tagsüber kann durch das Tragen von heller, hautbedeckender, langer Kleidung der Insektenschutz ergänzt werden. Die zusätzliche Verwendung von Insektiziden in Sprays (z. B. Pyrethroide), Verdampfern, Räucherspiralen („mosquito coils“) und ähnlichem kann zusätzlichen Schutz bieten. In diesem Zusammenhang stellt sich allerdings die Frage, ob alle auf dem Markt erhältlichen, „chemischen“ Produkte zur Insektenabwehr die gewünschte Wirkung erzielen.

Obwohl diese Möglichkeiten eine gute Interventionsstrategie darstellen, um die vorhandenen Behandlungsstrategien optimal zu ergänzen, schützen sich viele Reisende nicht konsequent gegen Mücken. Eine im April 2006 veröffentlichte Untersuchung aus Frankreich ergab beispielsweise, dass weniger als 10% der an Malaria erkrankten Patienten Maßnahmen zur Abwehr von Insekten angewendet hatten.^[277, 290]

5.6. Farnesyltransferase als neue Zielstruktur in der Malariatherapie

Um in Zukunft die multiresistenten *Protozoen* der Gattung *P. falciparum* erfolgreich therapieren zu können, gibt es mehrere Ansatzpunkte.

Eine Möglichkeit ist die Verzögerung der sich ausbreitenden Resistenzen beispielsweise durch die gleichzeitige Gabe von Wirkstoffen und den entsprechenden „Resistance-Reversern“. Eine andere Strategie wäre, die Resistenzmechanismen zu umgehen, indem nach neuen Zielstrukturen und Wirkstoffen mit neuen Wirkmechanismen gesucht wird. Eine dieser vergleichsweise neu entdeckten Zielstrukturen zur Behandlung von Infektionen mit *Plasmodien* ist das Enzym Farnesyltransferase (FTase), auf das große Hoffnungen in der schwierigen Therapie von Malaria tropica gesetzt werden.

5.6.1. Farnesyltransferase in *P. falciparum*

1998 gelang Chakrabarti *et al.*^[360] der erste Beweis, dass in *P. falciparum* eine Protein-Prenylierung stattfindet. Als zuständige Enzyme für diese posttranslationale Modifikation wurden die Geranylgeranyltransferase I (GGTase I) und die FTase identifiziert, wobei nur letztere mittels Größenausschlusschromatographie aus dem Erreger der Malaria tropica isoliert werden konnte. Die erfolglosen Aufreinigungsversuche der GGTase I wurden damals mit der mangelnden Stabilität des Enzyms erklärt. Heute weiß man jedoch, dass *P. falciparum* nur über FTase-Aktivität verfügt und keine GGTase I enthält.^[361]

Alle Bemühungen ein für Routine-Messungen rekombinantes Enzym mittels heterologer Expression von FTase-Genen von *P. falciparum* zu gewinnen sind bis dato gescheitert. Obwohl Genom-Analysen eine strukturelle Ähnlichkeit zwischen der FTase von *P. falciparum* und der des Menschen vermuten ließen, zeigten die Sequenzanalysen deutliche Unterschiede der *Pf*FTase gegen die des Mensch und die der Ratte (*Rattus norvegicus*).^[362] Da das katalytische Zentrum der FTase der Ratte und der *Pf*FTase in ihrer Struktur größtenteils übereinstimmen, wird das Ratten-Enzym gerne für *Pf*FTase-Homologie-modelling-Studien hinzugezogen.^[363]

5.6.2. Funktion der Farnesyltransferase

Eine Reihe von Proteinen wird in ihrer biologisch inaktiven Form synthetisiert und muss erst posttranslational modifiziert werden, bevor sie sich an der intrazellulären Signaltransduktion beteiligen kann.

Der erste Schritt einer Vielzahl von posttranslationalen Veränderungen ist meist der Transfer von einem Rest von Farnesyldiphosphat auf die Cysteinthiole in der Nähe der C-terminalen Domäne des entsprechenden Proteins. Das Enzym, das diese Reaktion katalysiert ist die Farnesyltransferase (FTase). Eine alternative Bezeichnung lautet CaaX (Ca₁a₂X oder CAAX)-Prenyltransferase, weil ihre Substrate alle eine gemeinsame, sogenannte CaaX-Sequenz am C-terminus aufweisen. Bei der CaaX-Sequenz steht C für ein nicht austauschbares Cystein, das als Prenylakzeptor fungiert, während a meist als Synonym für Aminosäuren mit aliphatischen Seitenketten steht. X steht entweder für Serin, Methionin, Glutamin oder Alanin. Die vier Ami-

nosäuren sind die einzigen, die in dieser Position von der FTase erkannt werden. Würde an der Stelle von X ein Leucin stehen, so würde auf das Protein kein Farnesyl-, sondern ein Geranylrest übertragen werden.^[364, 365, 366]

Neben der Erkennung durch die FTase spielt das CaaX-Motiv als Substrat für weitere posttranslationale Modifikationen eine Rolle. Die Modifikationen setzen ein, sobald das farnesylierte Protein an die Membran des ER gebunden hat. Nach Entfernen des terminalen aaX-Tripetides durch die Endoprotease Rce 1 (= Ras converting enzym), wird die Carboxylfunktion des farnesylierten Cysteins durch die Isopenylcystein Carboxymethyltransferase (ICMT) in den entsprechenden Methylester umgewandelt. Als Methylgruppendonor dient S-Adenosylmethionin. Die Folge dieser posttranslationalen Veränderung (Abb. 199) ist die Bildung von hydrophoben Domänen, die wichtige Protein-Protein-Wechselwirkungen oder Membranverankerungen mit dem modifizierten Protein zulassen.^[367]

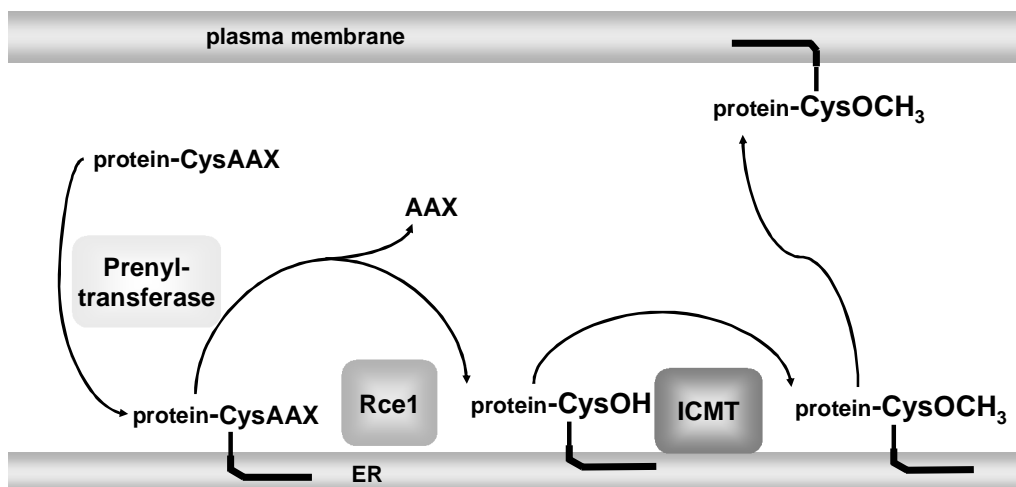


Abb.199 Posttranslationale Modifikation von Proteinen mit CaaX-Erkennungssequenz durch eine Prenyltransferase.^[368]

5.6.3. Struktur der Farnesyltransferase

Die Beschreibung der Struktur und des Enzym-Substrat-Komplexes der FTase in den nachfolgenden zwei Kapiteln bezieht sich auf das Rattenenzym (*Rattus norvegicus*). Die FTase ist ein heterodimers Zink-Metalloenzym bestehend aus einer 48 kDA (379 Aminosäuren) großen α -Untereinheit und einer β -Untereinheit mit 46 kDA (437 Aminosäuren). Das aktive Zentrum des Enzyms, in welchem das Proteinsubs-

trat sowie das Farnesylpyrophosphat (FPP) gebunden werden, wird durch eine 14 Å tiefe und 15 Å breite Kavität gebildet, die sich zwischen der α - und β -Untereinheit befindet. Für das farnesylierte Substrat wird die FPP-Bindetasche aus einer mit hydrophoben Aminosäuren gefüllten Spalte der β -Untereinheit gebildet.

Essentiell für die katalytische Aktivität der Farnesyltransferase ist ein Zinkion, das von drei hochkonservierten Aminosäureresten (Asp297 β , Cys299 β und His362 β) koordiniert wird. Im freien Enzym oder dem binären Enzym-FPP-Komplex ist das Zink pentakoordiniert (Abb. 200) und die vierte Ligandenposition von der zweiten Carboxylatgruppe des Asp297 β (zweizähniger Ligand) oder einem Wassermolekül besetzt. Die Röntgenstrukturanalyse brachte bezüglich der Frage nach der „Natur“ der vierten Ligandenposition keinen Erfolg, so dass zur Klärung dieser Fragestellung auf computergestützte Berechnungen zurückgegriffen wurde.

Ein Vergleich der berechneten Energiezustände brachte keine eindeutige Lösung, da die Energie für den Fall des zweizähnigen Aspartates kaum niedriger ist als für die Alternative mit Wasser als Ligand. Aufgrund weitere Berechnungen nimmt man heute an, dass der Wechsel zwischen ein- und zweizähnigem Ligand reversibel ist und mit hoher Geschwindigkeit passiert. Ein Gleichgewicht zwischen beiden Fällen ist somit die wahrscheinlichste Lösung.^[368]

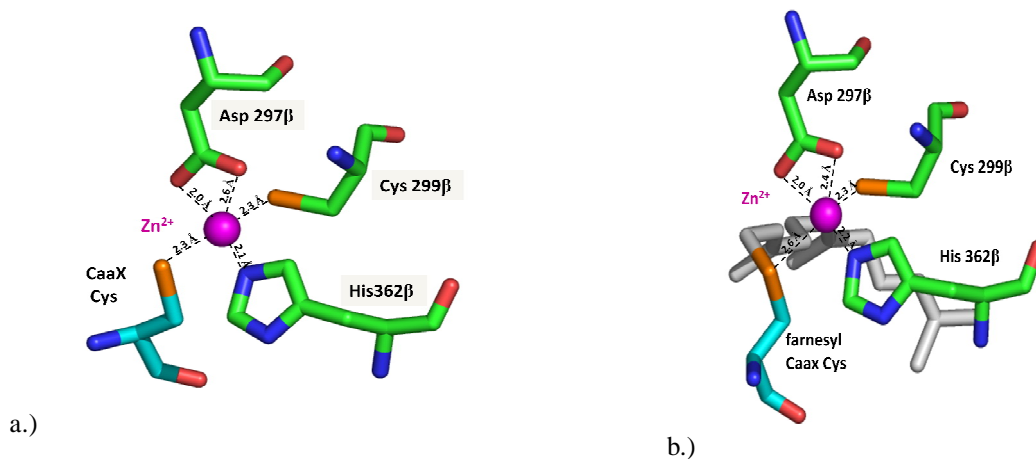


Abb. 200 Das pentakoordinierte Zinkion der Farnesyltransferase und seine Ligandensphäre.^[368]

a.) Das Zinkion wird von den Seitenketten dreier konservierter Aminosäuren (Asp297 β , Cys299 β und His362 β) und dem Thiolat des CaaX-Peptid-Substrates koordiniert. Das Asp297 β tritt als zweizähniger Ligand auf, so dass es mit beiden Sauerstoff-Atomen seiner Carboxylatgruppe das Zinkion koordiniert. b.) Das Zinkion wird anstelle des Thiolates des CaaX-Substrates durch den Thioether des farnesylierten Tetrapeptides koordiniert. Die Bilder sind der PDB-Proteindatenbank entnommen: 1TN6 und 1KZP.

5.6.4. Der Enzym-Substrat-Komplex

Die Übertragung eines Farnesylrestes auf das Cystein des CaaX-Motives verläuft sequentiell und beginnt mit der Bildung des binären Enzym-FPP-Komplexes, indem FPP an das aktive Zentrum gebunden wird. Nachfolgend wird das Proteinsubstrat mit seiner Erkennungssequenz, dem CaaX-Tetrapeptid, gebunden und farnesyliert. (Abb. 201).

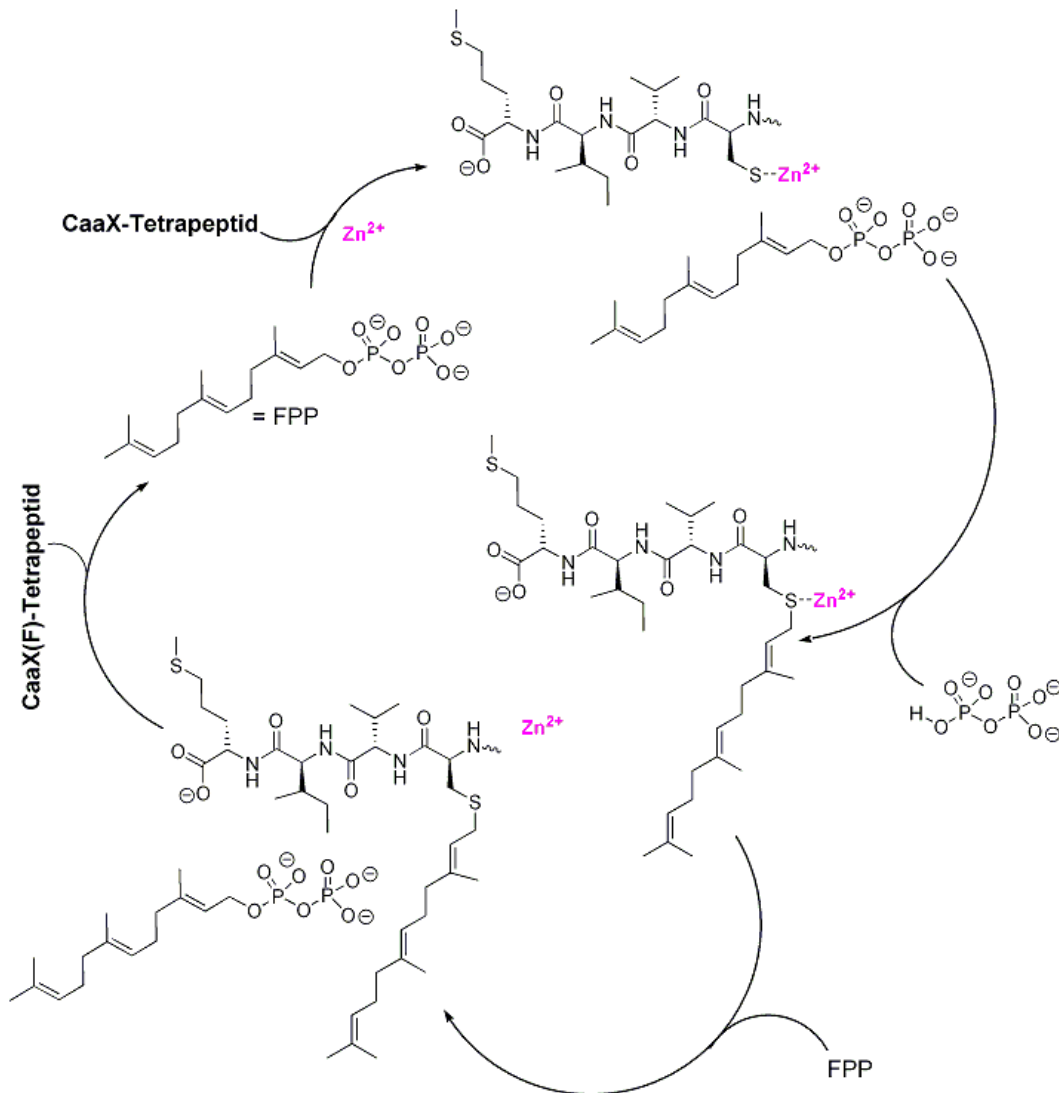


Abb. 201 Schematische Darstellung des Katalysezyklus der Farnesyltransferase [modifiziert nach Schlitzer *et al.*].^[368]

Bei dem im Schema gezeigten CaaX-Substrat, handelt es sich um das MIVC-Tetrapeptid.

Nach der Übertragung des Farnesylrestes auf das CaaX-Tetrapeptid, wird ein weiteres Molekül FPP an die FTase gebunden. Das Farnesyltetrapeptid änderte daraufhin

seine gestreckte Konformation in eine β -Schleife, wodurch die Affinität zum Enzym verringert wird. Gleichzeitig wandert der angehängte Farnesylrest des Proteinsubstrates von der Farnesyl-Substrat-Bindeseite zu einer Einstülpung, die „Ausgangsfurche“ (= „exit groove“) genannt wird. Die nachfolgende Dissoziation des farnesylierten CaaX-Peptides ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Enzymreaktion (Abb. 201 und 202).^[368]

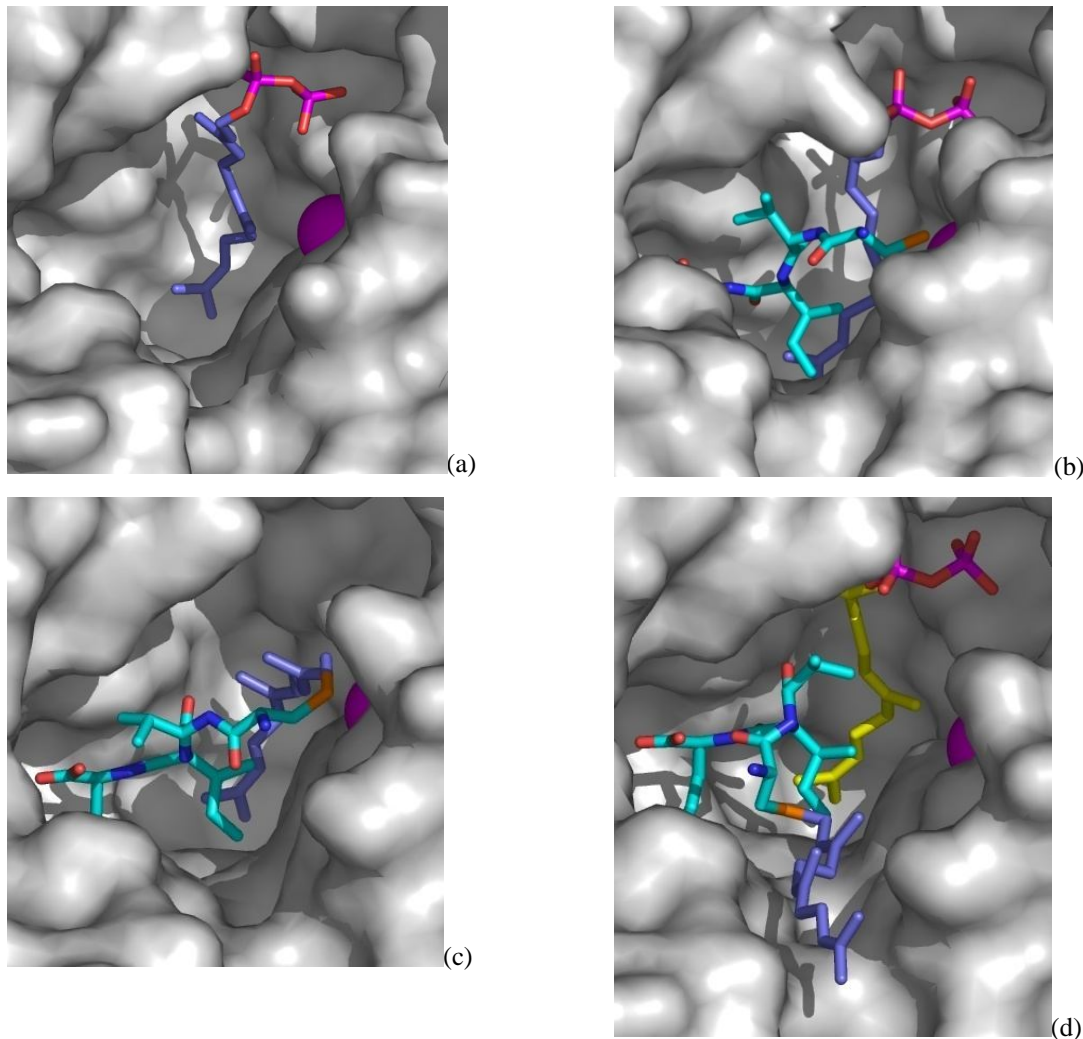


Abb. 202 Katalysezyklus der Farnesyltransferase in dreidimensionaler Darstellung.^[368]

(a) Komplex aus Farnesyltransferase und einem Molekül Farnesylpyrophosphat, (b) Enzym-FPP-Substrat-Komplex. Bei dem gebundenen Substrat, handelt es sich um das CVIM-Tetrapeptid, (c) Das farnesylierte CVIM-Tetrapeptid liegt in seiner gestreckten Konformation vor, (d) Das farnesylierte Produkt ist in seiner β -Schleifen-Konformation, nachdem ein zusätzliches Molekül FPP an das Enzym gebunden hat. Das Zinkion des katalytischen Zentrums ist in „magenta“ dargestellt. Die Bilder sind der PDB-Datenbank entnommen: 1FT2, 1D8D, 1KZP, 1KZO.

5.7. Farnesyltransferase-Inhibitoren gegen Malaria - ein Status quo

Farnesyltransferase-Inhibitoren, die auf ihre Wirksamkeit gegenüber *P. falciparum* getestet worden sind, lassen sich in zwei Gruppen einteilen: 1.) Verbindungen, die entweder mit dem Farnesylpyrophosphat (FPP) oder 2.) dem CaaX-Tetrapeptid kompetitiv um die Bindung an das katalytische Zentrum der FTase konkurrieren. Die dritte Gruppe der FTI's, die sowohl an die Peptid- als auch an die Prenyl-Bindeseite binden können, werden als Bi-Substrat-Analoga bezeichnet und sind bis dato noch nicht an der PfFTase. Von den aufgeführten Gruppen gehören die CaaX-Peptidomimetika zu den wichtigsten Vertretern der FTase-Inhibitoren. ^[366-379]

Da derzeit noch keine rekombinante PfFTase zu Testzwecken zu Verfügung steht, müssen Inhibitorstudien am partiell gereinigten Enzym durchgeführt werden.

5.7.1. FPP-Analoga

Im Gegensatz zu den CaaX-Peptidomimetika existieren deutlich weniger Inhibitoren, die als FPP-Analoga fungieren. Einer der Gründe ist, dass die Bindung zwischen diesem Substrat und dem Enzym sehr fest ($K_D = 2 \text{ nM}$) ist, so dass für FPP-Analoga die Konkurrenz von Substrat aus dem Zellpool um das aktive Zentrum groß ist. Desweiteren ist FPP kein spezifisches Substrat und es sind unspezifische Interaktionen mit anderen Enzymen zu erwarten. Aufgrund der negativen Ladung des Diphosphat-Restes sind zudem Prodrug-Strategien nötig, um die FPP-Analoga in die Zelle einzubringen, so dass zusätzliche synthetische Bemühungen auf der Suche nach einer geeigneten Vorstufe investiert werden müssen. Die strukturellen Variationen des Farnesylrestes bei den FPP-Analoga führten überraschendweise relativ häufig zu alternativen Enzymsubstraten anstatt zu kompetitiven Inhibitoren. Einige Beispiele für repräsentative Vertreter der Substrat-Analoga sind in Abb. 203 dargestellt.

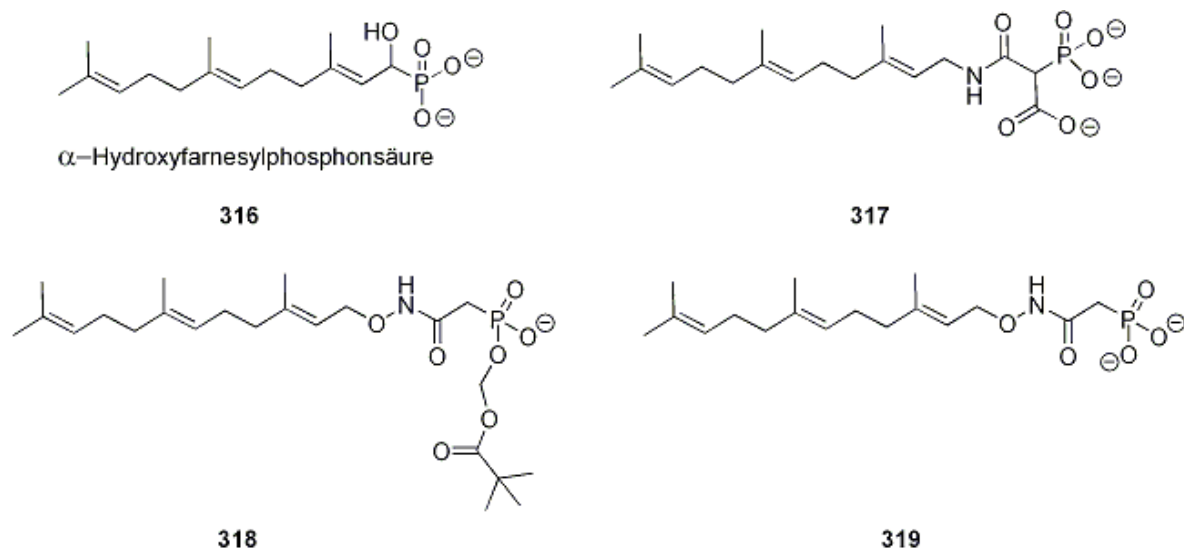


Abb. 203 Ausgewählte Beispiele für FPP-Analoga.

Die α -Hydroxyfarnesylphosphonsäure (**316**) zeigt von den in Abb. 203 aufgeführten FPP-Analoga die schwächste Aktivität im Assay mit partiell gereinigter *Pf*FTase ($IC_{50} = 100 \mu M$) und ist wirkungslos gegen kultivierte Parasiten.

Die Einführung eines amidartigen Strukturelementes hingegen verbessert die Inhibitoraktivität von **317** gegen die *Pf*FTase ($IC_{50} = 230 nM$) und wirkt auch gegen die humane FTase (*h*FTase) mit einem $IC_{50} = 75 nM$. Für das Substrat-Analogon **31** wird sogar eine fast gleichwertige Wirksamkeit gegen *Pf*FTase ($IC_{50} = 53 nM$) und *h*FTase ($IC_{50} = 75 nM$) gemessen. Leider sind aber beide Verbindungen unwirksam gegenüber Parasitenkulturen.

Lediglich mit dem FTase-Inhibitor **318**, einem Ester-Prodrug von Verbindung **319**, wird bei einer sehr hohen Konzentration ($IC_{50} = 190 \mu M$) das Wachstum der intra-erythrozytären Formen der Parasiten gehemmt.

5.7.2. CaaX-Peptidomimetika

Die CaaX-Peptidomimetika zeigen besonders bei *P. falciparum* und auch *T. brucei* hohe Aktivität, da die beiden eukaryotischen Organismen über keine GGTase verfügen, d. h. es steht keine alternatives Enzym zu Verfügung, dass die für das Überleben des Organismus farnesylierten Proteine herstellen kann.

Der Nachteil der anfänglich entwickelten FTase-Inhibitoren gegen Malaria war, dass die meisten eine hohe Selektivität gegenüber dem humanen Enzym zeigten und zusätzlich noch unwirksam gegenüber kultivierten Parasiten waren.^[363]

Zu den Forschergruppen, die sich intensiv mit der Entwicklung von CaaX-Peptidomimetika auseinandergesetzt haben, zählt auch die Arbeitsgruppe um Hamilton und Sebt. Um die peptidische Natur der Inhibitoren zu reduzieren, wurde das zentrale aa-Dipeptid durch ein nicht-peptidisches Strukturelement, eine 4-Amino-2-phenylbenzoesäure, ersetzt. Die häufig in den Peptid- bzw. peptidomimetischen FTase-Inhibitoren vorkommende Methionin-Einheit wurde als wesentliches Strukturmerkmal beibehalten, da für deren Abwesenheit eine Verringerung der Inhibitoraktivität beschrieben wurde.^[358]

Auf diese Weise wurde der Inhibitor FTI-276 (**320**) (Abb. 204) erhalten, der mit IC_{50} -Werten von 0.50 nM und 0.90 nM eine exzellente subnanomolare Wirksamkeit sowohl gegen die *h*FTase als auch gegen die *Pf*FTase aufweist. Eine nennenswerte Aktivität gegen Blutkulturen der Parasiten ($IC_{50} > 69 \mu M$) wurde allerdings nicht beobachtet.

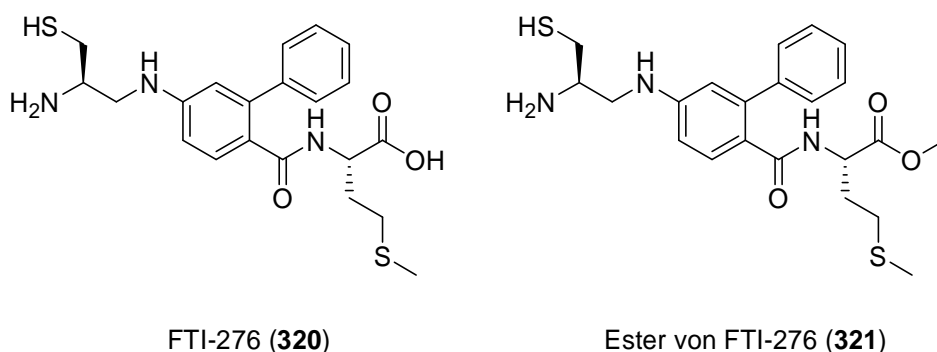


Abb. 204 Struktur von FTI-276 (**320**) und seines Methylesters (**321**).

Als Ursache für diese Beobachtung wurde die unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Säuregruppe der Methionin-Einheit von **320** gesehen, die den Transport in die Zellen verhindert. Um dieses Problem zu umgehen, wurde der entsprechende Methylester (**321**) (Abb. 204) von FTI-276 (**320**) als Prodrug synthetisiert. Wie erhofft, zeigte sich die Verbindung mit einem IC_{50} -Wert von 5.0 μM gegen die intra-erythrozytäre Form von *P. falciparum* signifikant aktiver.

Als weiteres Beispiel für die in der Gruppe um Hamilton und Sebt entwickelten CaaX-Peptidomimetika wäre FTI-2148 (**322**) (Abb. 205) zu nennen, bei dem die

4-Amino-2-phenylbenzoesäure gegen eine 5-Amino-biphenyl-2-carbonsäure-Partialstruktur ersetzt wurde. Die Substanz **322** inhibiert zwar die *h*FTase ($IC_{50} = 0.82 \text{ nM}$), zeigt aber einen $IC_{50} = 15 \text{ nM}$ gegenüber *Pf*FTase und ist gegen eine Blutkultur der Parasiten absolut ineffektiv ($IC_{50} > 66 \text{ }\mu\text{M}$). Dies ist wahrscheinlich wie bei FTI-276 (**320**) auf die negativ geladene Carboxylatgruppe zurückzuführen.^[358]

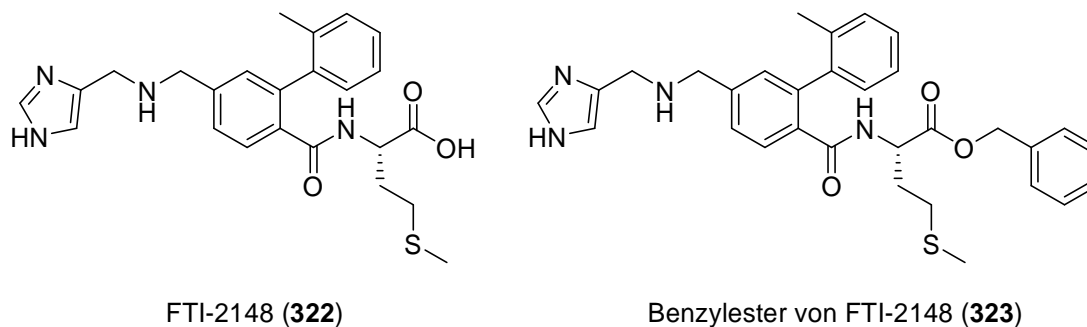


Abb. 205 Das CaaX-Peptidomimetikum FTI-2148 (**322**) und sein Prodrug (**323**).

Auch für diesen Fall wurde eine entsprechende Vorstufe, das Benzylesterderivat **323** von FTI-2148, synthetisiert, die eine verbesserte *in vitro* Aktivität ($IC_{50} = 150 \text{ nM}$) zeigt und sogar im Mausmodell ($ED_{50} \approx 95 \text{ }\mu\text{M}$ (50 mg)/kg) aktiv ist.^[369]

Seit der Einführung einer neuen Leitstruktur **324** mit Sulfonamid-Partialstruktur (Abb. 206) wurden die Forschungsarbeiten an dieser Klasse von Inhibitoren eingestellt.

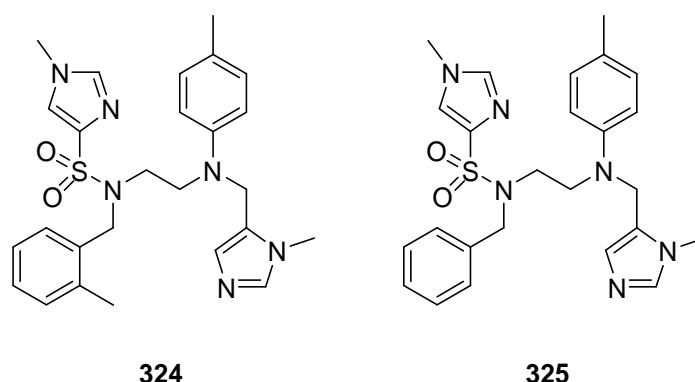


Abb. 206 Die neue Leitstruktur **324** und ihr Derivat **325** mit Sulfonamid-Partialstruktur.

Die neue Verbindung **324** zeigt dabei nicht nur eine Aktivität gegen *Pf*FTase ($IC_{50} = 0.6 \text{ nM}$), sondern weist auch bei Kontrollen an parasitierten Erythrozyten gute ED_{50} -Werte für die beiden *Plasmodien*-Stämme 3D7 ($ED_{50} = 93 \text{ nM}$) und K1

(ED₅₀ = 150 nM) auf.^[370] Substanzen dieser Verbindungsklasse zeigen eine orale Bioverfügbarkeit bei Mäusen. Als besonders wirksam gegen *Pf*FTase zeigte sich die Verbindung **325** mit einem IC₅₀ = 0.54 nM.^[371]

Auch die Firma Merck beteiligte sich an der Entwicklung und Strukturoptimierung von Farnesyltransferase-Inhibitoren. Das Ziel war es, auch für diese Verbindungen den Peptidcharakter durch andere Strukturelemente zu minimieren. Im Vergleich zu FTI-276 (**320**) oder FTI-2148 (**322**) wurden im mittleren Molekülteil die 4-Amino-2-phenylbenzoesäure bzw. die 5-Aminobiphenyl-2-carbonsäure-Einheit gegen ein Piperazinyrest ausgetauscht. Außerdem wurde die C-terminale Aminosäure, durch einen Carboxynaphthyl-Rest ersetzt, da Untersuchungen ergeben hatten, dass die Carboxylfunktion nicht essentiell ist, um Inhibitoren zu erhalten, die im submikromolaren Bereich wirken.^[147] Man erhielt den peptidomimetischen FTI L-745,631 (**326**) (Abb. 207), der eine gute Aktivität gegen *Pf*FTase (IC₅₀ = 3.6 nM) und auch gegen *h*FTase (IC₅₀ = 3 nM) zeigt. Erfolgt die Messung an der intraerythrozytären Form von *P. falciparum*, so sinkt die Aktivität auf einen IC₅₀-Wert von 43 µM ab.

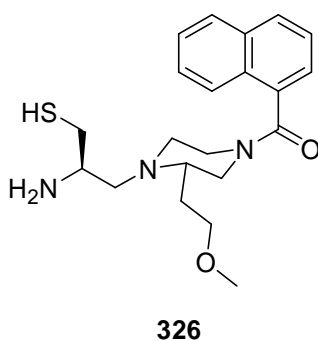


Abb. 207 Der peptidomimetische FTI L-745,631 (**326**).

Andere, in der Gruppe um Henichart entwickelte FTI's gegen Malaria basieren auf einem *N*-(4-Piperidiny)benzamid-Strukturelement. Die wirksamste Verbindung **327** (Abb. 208) der Serie inhibierte das Wachstum eines chloroquin-resistenten Stamms mit einem IC₅₀ = 850 nM.^[372]

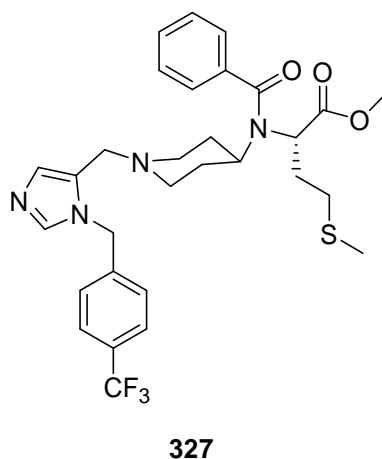


Abb. 208 Der FTI 327 mit *N*-(4-Piperidinyl)benzamid-Strukturelement.

Die in der Arbeitsgruppe Schlitzer synthetisierten FTI's weisen als gemeinsames Merkmal eine Benzophenon-Teilstruktur auf.^[373] Durch intensive Variation zur Strukturoptimierung wurde die Verbindung Schl-5244 (**328**) (Abb. 209) erhalten, die gegen den Dd2-Stamm einen $IC_{50} = 37$ nM zeigt, jedoch die Parasiten im Mausmodell nicht abtöten konnte.^[374]

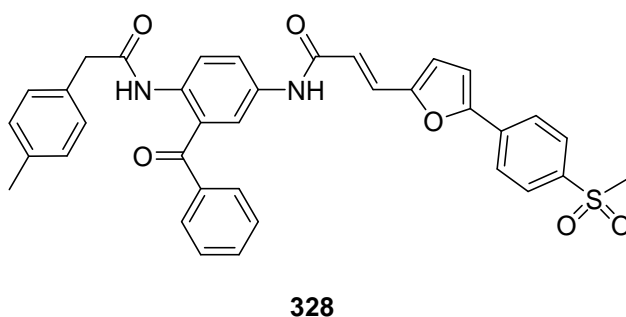
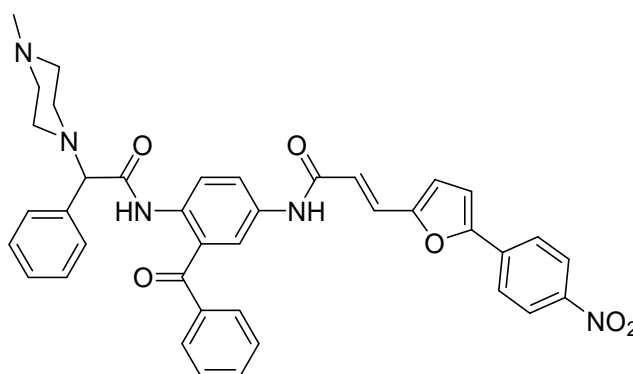


Abb. 209 Struktur von Schl-5244 (**328**).

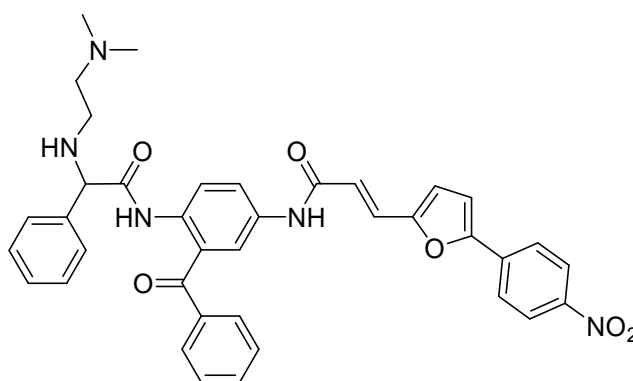
Durch Einführung eines Methylpiperazinyl-Restes sowie den Austausch der Methylsulfonylgruppe gegen eine Nitrofunktion wurde Schl-2171 (**329**) (Abb. 210) erhalten, das zwar eine verringerte *in vitro* Aktivität aufweist ($IC_{50} = 270$ nM), aber in mit *P. vinkeii* infizierten Mäusen aktiv war ($ED_{50} = 45$ μ M (30 mg)/kg).^[375]



329

Abb. 210 Molekülstruktur des FTI's Schl-2171 (329).

Eine deutliche Steigerung sowohl der *in vitro* ($IC_{50} = 32 \text{ nM}$) als auch *in vivo* Aktivität ($ED_{50} = 24 \text{ } \mu\text{M}$ (16 mg)/kg) wurde erreicht, indem das Molekülgerüst des Inhibitors flexibler gemacht wurde. Zu diesem Zweck wurde der Piperazinyl-Substituent gegen eine *N,N,N*-Trimethylethylendiamin-Struktur ausgetauscht und Schl-6191 (**330**) (Abb. 211) erhalten.



330

Abb. 211 Der Inhibitor Schl-6191 (330).

Außer den Benzophenon-basierten FTI's Schl-2171 und Schl-6191 wurde keine der bisher vorgestellten Verbindungen aufgrund ihrer Funktion als Wirkstoffe gegen Malaria synthetisiert. Sie wurden stattdessen im Rahmen der sogenannten „Huckepack“-Strategie ausgewählt, für die sich eine Forschergruppe an der Universität Washington entschieden hatte. Das Konzept der Strategie ist Kosten für die Entwicklung von Malaria-FTase-Inhibitoren zu sparen. Deshalb griffen sie auf die bereits von der pharmazeutischen Industrie für die Krebstherapie entwickelten Hemmstoffe zurück und testeten diese auf die Wirkung gegen *P. falciparum*. Der Vorteil ist, dass

die toxikologischen Untersuchungen für diese Substanzen bereits abgeschlossen waren und alle Verbindungen über eine Toxizität verfügten, die auch für den Einsatz in der Malariatherapie akzeptabel ist.^[376, 377]

Zu den gegen *P. falciparum* getesteten Substanzen gehört auch das Benzodiazepin-Derivat BMS-214662 (**331**) (Abb. 212), das zwar äußerst wirksam war, aber nur unzureichend das Parasitenwachstum inhibierte ($IC_{50} = 180 \text{ nM}$).

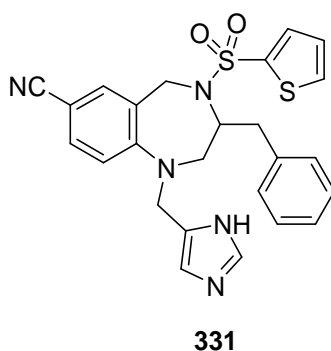


Abb. 212 Der Farnesyltransferase-Inhibitor BMS-214662 (**331**).

Durch Analyse von Datenbanken mit Tetrahydrochinolin-Derivaten (der Firma Bristol-Meyer-Squibb), die den Benzodiazepinen strukturell vergleichbar sind, etablierte sich eine neue Leitstruktur, das Molekül BMS-386914 (**332**) (Abb. 213). Diese Substanz inhibiert *Pf*FTase mit einem $IC_{50} = 0.9 \text{ nM}$ und das Wachstum von vier kultivierten *P. falciparum*-Stämmen zwischen $IC_{50} = 5 \text{ nM}$ und 20 nM .

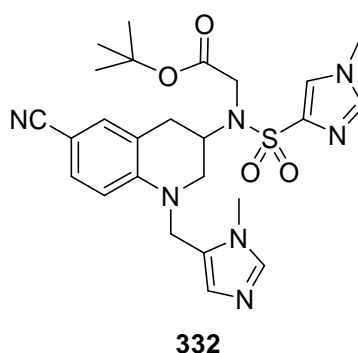


Abb. 213 Struktur von FTI BMS-386914 (**332**).

Ein Absterben der Parasitenkulturen konnte *in vitro* jedoch erst nach 72 h dauernder Exposition mit BMS-386914 (**332**) in der 30-fachen IC_{50} -Dosis beobachtet werden. Sollten die Tetrahydrochinolin-Derivate einen Weg in die Malaria-Therapie finden,

müssen sie zukünftig mit schneller wirksamen Substanzen kombiniert werden, um akzeptable Therapieerfolge erzielen zu können.

Für Verbindung **332** wurde eine schlechte orale Absorption beschrieben, so dass der Wirkstoff später intravenös appliziert werden musste. Im Labor wurde der Wirkstoff zur Behandlung von *P. berghei* infizierten Mäusen mittels einer implantierten osmotischen Pumpe, die pro Tag 380 μmol (200 mg) freisetzt, appliziert. Mit der verabreichten Dosis konnten 60% der Mäuse geheilt werden.^[378]

Durch intensive Strukturvariationen der Tetrahydrochinolin-Derivate wurde PB 93 (**333**) (Abb. 214)^[379] synthetisiert, das die PfFTase mit $\text{IC}_{50} = 0.58 \text{ nM}$ hemmt.

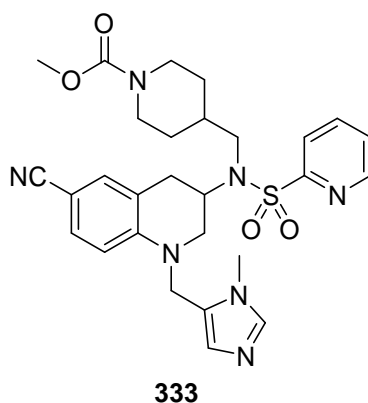


Abb. 214 Struktur von PB 93 (**333**).

Außerdem konnte im Labor das Wachstum von zwei verschiedenen *P. falciparum*-Stämmen mit einer Konzentration von $\text{IC}_{50} = 15 \text{ nM}$ bzw. 16 nM gehemmt werden. Die dreimalige orale Applikation von 89 μmol (50 mg/ kg Körpergewicht) **333** an drei aufeinanderfolgenden Tagen konnte die Anzahl der Erreger im Tierversuch unter die Detektionsgrenze absenken. Bei 20% der Ratten wurde jedoch ein Rückfall der Infektion beobachtet.^[380]

Wird der Wirkstoff **333** nur zweimal am Tag verabreicht, konnte kein Abklingen der Infektion festgestellt werden. Als Grund wurde die schnelle Metabolisierung von PB 93 (**333**) durch oxidative Desalkylierung der Imidazolymethyl-Gruppe gesehen. Um die Gefahr einer oxidativen Desalkylierung zu umgehen, wurde in der 2-Position der Tetrahydrochinolin-Teilstruktur eine Carbonylfunktion eingeführt. Die Gruppe um Gelb erhielt das 2-Oxotetrahydrochinolin-Derivat **334** (Abb. 215), welches größere Stabilität gegen die Metabolisierung zeigte.

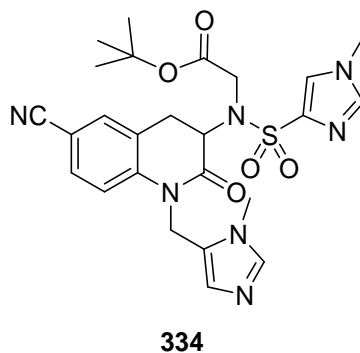


Abb. 215 **Das 2-Oxotetrahydrochinolin-Derivat 334.**

Diese Verbindung **334** zeigt mit einem $IC_{50} < 0.5$ nM die größte Wirksamkeit gegen *Pf*FTase. Sie inhibiert zudem das Wachstum der Erreger bei den Stämmen 3D7 und K1 mit einem $IC_{50} = 35$ nM bzw. $IC_{50} = 30$ nM. Das 2-Oxotetrahydrochinolin-Derivat **334** ist momentan die am weitesten entwickelte Verbindung der Arbeitsgruppe um Gelb, welche den besten Kompromiss zwischen Stabilität und Aktivität findet.^[381]

6. Aufgabenstellung

Das Ziel der Doktorarbeit war es, Inhibitoren der Farnesyltransferase (FTI's) zu entwickeln und ihre Wirksamkeit gegen Malariaparasiten der Gattung *P. falciparum* zu untersuchen. Die PfFTase ist ein Enzym, das Farnesylreste posttranslational auf Proteine überträgt und sie damit in ihre biologisch aktive Form überführt. Die Farnesylierung findet bei *P. falciparum* im Cytosol statt.

Da der Arbeitskreis Schlitzer sich bereits seit längerem mit der Synthese und Entwicklung von Farnesyltransferase-Inhibitoren beschäftigt, bestand die Aufgabe der vorliegenden Arbeit darin, eine angefangene Serie von FTI's weiterzuentwickeln. Die synthetische Arbeit auf der Basis rationalen Wirkstoffdesigns wurde bereits während der Doktorarbeit von Frau Kathrin Kloth begonnen und orientierte sich an einer neuen Ausgangsverbindung **335** (Abb. 216).

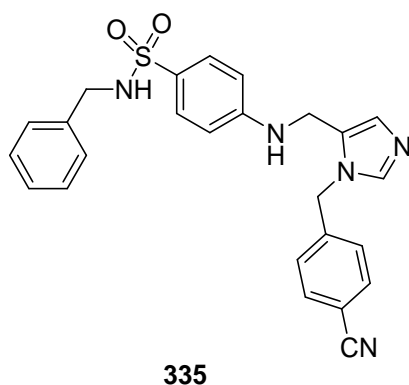


Abb. 216 Struktur der neuen Ausgangsverbindung **335** mit Sulfonamid-Strukturelement.

Bei der Wirkstoffentwicklung wurde der Schwerpunkt darauf gelegt, Substanzen zu synthetisieren, die sich insgesamt gesehen mehr „drug like“ verhalten. Sie sollten nicht mehr über eine photoaktive Benzophenonstruktur verfügen oder ein Nitrophenylfurylpropenal-Strukturelement mit einen in Wirkstoffen unerwünschten Michael-Akzeptor enthalten, wie sie andere Serien zuvor im Arbeitskreis entwickelter Inhibitoren aufweisen.

Zu diesem Zweck wurden Strukturelemente der im Arbeitskreis entwickelten FTI's sukzessiv durch andere funktionelle Gruppen oder Partialstrukturen ersetzt. Ein all-

gemeines Schema, das die Struktur der zukünftigen Inhibitorgeneration darstellt, zeigt Abb. 217.

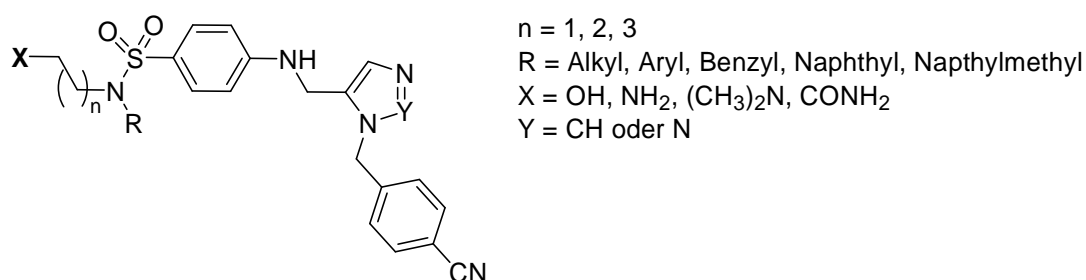


Abb. 217 Allgemeine Struktur der zukünftigen Farnesyltransferase-Inhibitoren ausgehend von der Ausgangsverbindung **335**.

Eine mit dem Zinkatom des aktiven Zentrums der Farnesyltransferase wechselwirkende Partialstruktur, das 4-Imidazol-1-ylmethylbenzonitril, sollte prinzipiell in allen zukünftigen Inhibitoren als sogenannter Metallanker enthalten sein. Alternativ sollte ein Triazol-Strukturelement anstelle des Imidazolylrestes als metallkoordinierende Gruppe eingeführt werden.

Variiert werden sollte außerdem der Substituent „R“ am Stickstoff der Sulfonamid-Partialstruktur, die terminale funktionelle Gruppe „X“ sowie die Länge der Seitenkette. Bei der Synthese von Verbindungen ohne Seitenkette sollte zudem der Rest „R“ dahingehend verändert werden, dass die anhand von Docking-Studien postulierte Wechselwirkung mit einer lipophilen Region im Enzym optimiert wird. Für weitere Derivate sollte „R“ als Benzyl-Rest belassen werden, wobei sich die synthetischen Bemühungen auf die Einführung von Seitenketten mit polaren Funktionalitäten konzentrieren sollten. Mit diesen sollte eine optimale Interaktion mit einem hydrophilen Bereich der Substratbindetasche erzielt werden.

Durch weitere Strukturvariationen der Ausgangsverbindung **335** sollte eine lipophile Region in der Substratbindetasche der *Pf*FTase adressiert werden, mit welcher bis dato kein anderer Inhibitor aus dem Arbeitskreis Schlitzer interagierte. Eine allgemeine Übersicht über die Struktur dieser zukünftigen Inhibitoren gibt Abbildung 218.

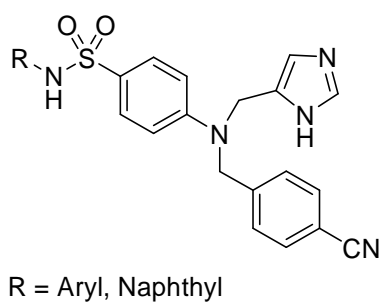


Abb. 218 **Allgemeine Struktur der „verzweigten“ Sulfonamid-Derivate.**

Die synthetischen Bemühungen für diese „verzweigten“ Derivate der Ausgangsverbindung **335** sollten sich zu Beginn des Projektes zuerst auf die Einführung verschiedener aromatischer Reste beschränken. Auf diese Weise sollten ein oder zwei Substituenten gefunden werden, die optimal mit der Substratbindetasche der *Pf*FTase wechselwirken. Die zukünftigen Strukturoptimierungen dieser Verbindungsklasse sollten auf den Testergebnissen der Substanzen gegen *P. falciparum* beruhen und flexibel gestaltet werden.

7. Ergebnisse und Diskussion

Um das durchschnittliche Molekulargewicht (~ 600 und 700 g/mol) der bis dato im Arbeitskreis Schlitzer synthetisierten Farnesyltransferase -Inhibitoren zu senken und eine neue Leitstruktur zu entwickeln, die als mehr „drug-like“ gesehen werden kann, wurde bereits in der Dissertation von Herrn Dr. J. J. Sakowski damit begonnen das photoaktive Benzophenon-Strukturelement gegen andere Gruppe literaturbekannter CaaX-peptidomimetischer Strukturen auszutauschen. Die aktivsten Derivate wurden dabei durch Umsetzung mit 4-Aminobenzophenon (**336**: IC_{50} = 12 nM gegen ScFTase) und mit 4-Aminodiphenylsulfon (**337**: IC_{50} = 10 nM gegen ScFTase, IC_{50} = 5.5 μ M gegen *P. falciparum* erhalten (Abb. 219).^[382]

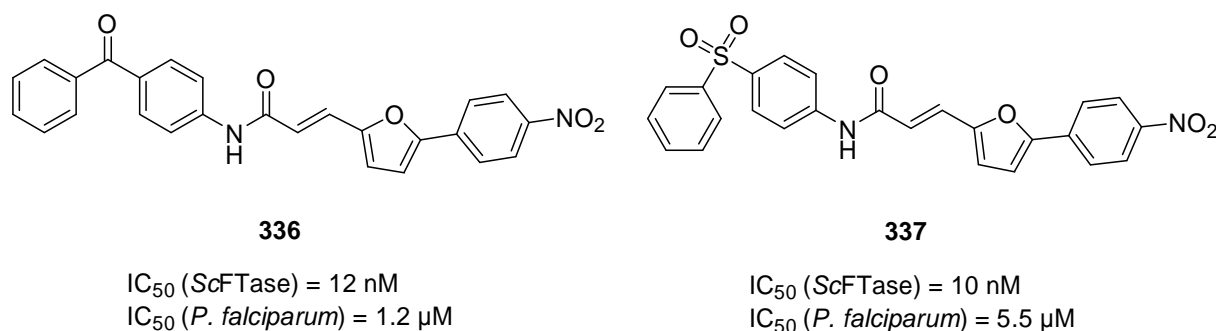


Abb. 219 Struktur der FTI's 336 und 337.

Um einen einfacheren Zugang zu einer größeren Anzahl von Derivaten der Inhibitoren **336** und **337** zu erhalten, wurde zunächst die Sulfonylgruppe durch eine Sulfonamidstruktur ersetzt. Mit dem Sulfonamid **338** wurde ein Inhibitor erhalten, der bezüglich seiner Wirksamkeit gegen die FTase aus *S. cerevisiae* nur geringfügig an Aktivität verliert (IC_{50} = 20 nM), aber eine um den Faktor 4.6 bessere Wirksamkeit gegen kultivierte Malaria Parasiten aufweist (IC_{50} = 1.2 μ M).^[383]

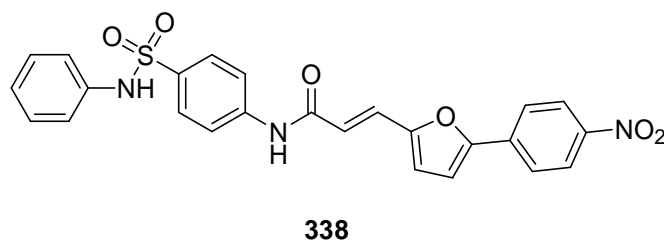
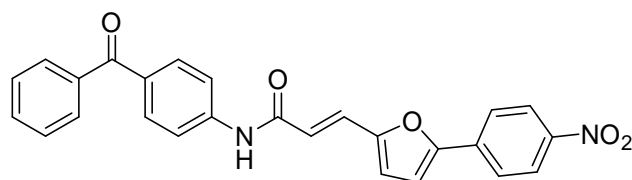
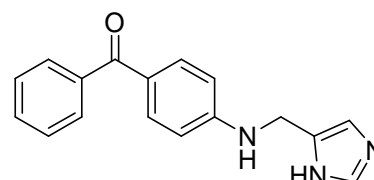
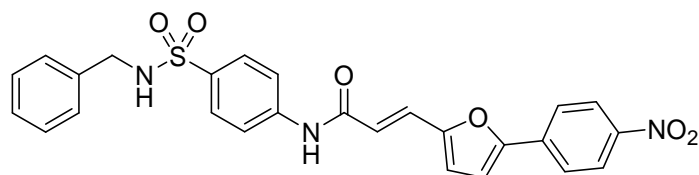
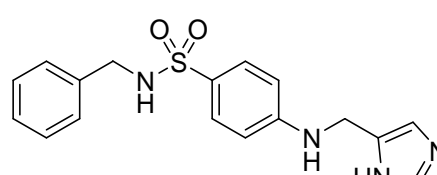


Abb. 220 Struktur des FTI 338 mit Sulfonamid-Partialstruktur.

Obwohl sich die Verbindung **338** gut wirksam gegen kultivierte Malaria-Parasiten gezeigt hat, enthält die Verbindung mit seinem Nitrophenylfurylpropenal-Substituent einen in Wirkstoffen unerwünschten Michael-Akzeptor. In einem nächsten Schritt wurde daraufhin ausgehend von **336** das langkettige Strukturelement durch einen Imidazolymethylrest ersetzt. So wird nicht mehr wie in dem vorher dargestellten Derivat **338** sogenannte „ferne Arylbindetasche“ adressiert, sondern es wird stattdessen mit Imidazolyl-Substituent eine Möglichkeit zu Wechselwirkungen mit dem Zinkatom im aktiven Zentrum der *Pf*FTase geschaffen. Es resultierte der Inhibitor **339**, der unerwartet eine deutlich geringere Antimalaria-Aktivität ($IC_{50} = 23 \mu M$) als der analoge Inhibitor **336** aufwies (Abb. 221).

**336** IC_{50} (*P. falciparum*) = 1.2 μM **339** IC_{50} (*P. falciparum*) = 23 μM Abb. 221 Struktur der Benzophenonderivate **336** und **339**.

Das zu Verbindung **338** analoge *N*-Benzylsulfonamid-Derivat **340** zeigte mit einem IC_{50} von 0.41 μM wiederum eine verbesserte Antimalaria-Wirkung im Vergleich zu Derivat **338**. Aus den gleichen Gründen wie bei **339** wurde auch bei **340** die Nitrophenylfurylpropenal-Partialstruktur gegen einen Imidazolymethylrest ausgetauscht. Es wurde Derivat **341** synthetisiert, das allerdings einen deutlichen Abnahme der Antimalaria-Aktivität ($IC_{50} = 26 \mu M$) zeigte (Abb. 222).

**340****341**Abb. 222 Struktur der Sulfonamid-Derivate **340** und **341**.

Um die Wirksamkeit gegen Erregerstämme der Malaria zu steigern, sollte die Struktur von Verbindung **341** in einem ersten Entwicklungsschritt dahingehend modifiziert werden, dass der unsubstituierte Imidazolylrest gegen ein Benzylimidazol-Derivat ausgetauscht wird. Die Entscheidung für diese neue Struktureinheit ist mit den Ergebnissen aus vorangegangenen Studien begründet. In diesen wurde nachgewiesen, dass Benzylimidazol-Derivate als Seitenketten ein ausgezeichneter Ersatz für die Cystein-Einheit in CaaX-peptidomimetischen FTI's sind, indem sie als alternative Liganden für das Zinkatom im aktiven Zentrum fungieren.

Es wurde das Derivat **335** erhalten, welches eine deutliche Wirkungssteigerung etwa um den Faktor 22 ($IC_{50} = 1.2 \mu M$) am multiresistenten *P. falciparum*-Stamm Dd2 im Vergleich zum Derivat **341** ($IC_{50} = 26 \mu M$) zeigte. Am 3D7-Stamm zeigt die Verbindung **335** sogar einen IC_{50} -Wert von 150 nM. Fortan diene die Struktur von **335** als neuer Startpunkt bei der Entwicklung zukünftiger Wirkstoffe mit Sulfonamid-Partialstruktur.

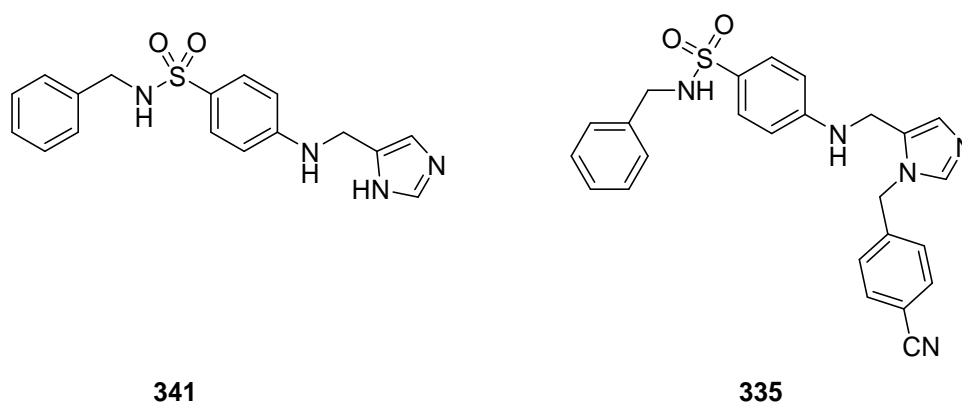


Abb. 223 Struktur der neue Ausgangsverbindung 335.

7.1. Strukturelle Variationen der Ausgangsverbindung 335

Das Design einer neuen Inhibitorgeneration ausgehend von der Ausgangsverbindung **335** konzentrierte sich zum einen auf die Optimierung der Wechselwirkung mit einer polaren, serinhaltigen Region [blau dargestellt] und einer benachbarten lipophilen Bindetasche [grün dargestellt] (Abb. 224). Letztere zeichnet sich aufgrund der dort lokalisierten Aminosäuren mit überwiegend aromatischen Seitenketten (z. B. Trp102, Trp106 und Tyr361) durch einen lipophilen Charakter aus und bindet normalerweise die α_2 -Aminosäurereste der CaaX-Tetrapeptide (Abb. 224).

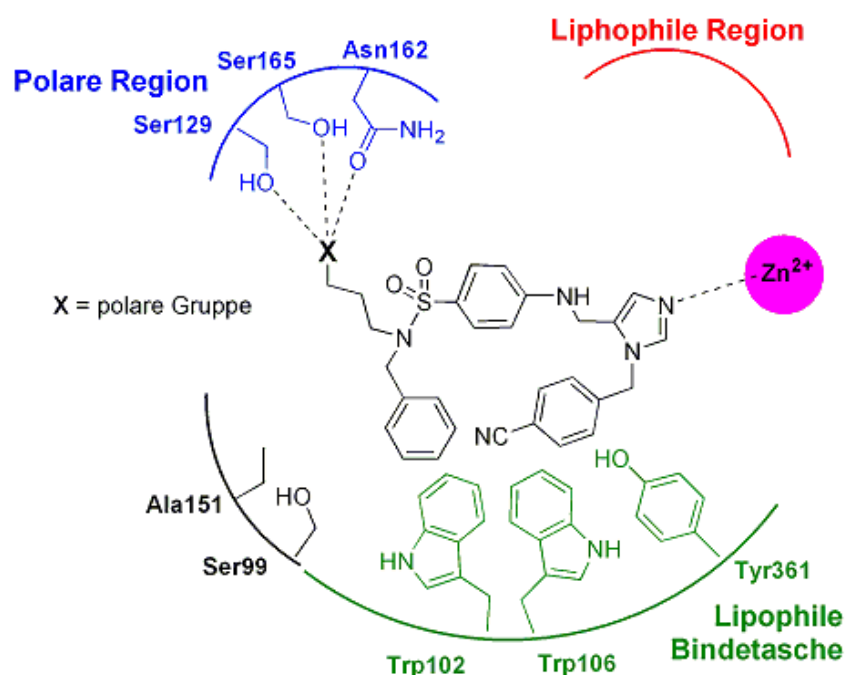


Abb. 224 Stark vereinfachte, schematische Darstellung der potentiellen Wechselwirkungen zwischen einer ausgewählten Verbindung der neuen Inhibitorgeneration und den verschiedenen Regionen der Substratbindetasche der *PfFTase*.

Abb. 224 zeigt schematisch die angenommenen Wechselwirkungen einer exemplarisch ausgewählten Verbindung der zukünftigen Inhibitorgeneration in der Substratbindetasche der *PfFTase*. Diese Annahme konnte vor Beginn der Doktorarbeit nicht durch Docking-Studien verifiziert werden. Bei der Auswahl der Strukturmerkmale für die zu synthetisierenden Sulfonamide wurde sich unter anderem an den Ergebnissen für Docking-Studien des zuvor entwickelten, benzophenon-basierten Inhibitors **342** orientiert (Abb. 225).

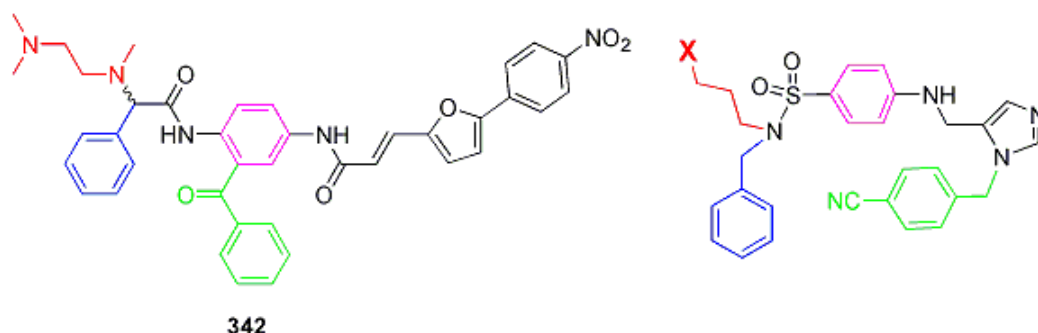


Abb. 225 Struktureller Vergleich zwischen dem Benzophenonderivat **342** und einem Derivat der Ausgangsverbindung **335**.

Strukturelemente, welche dieselben Regionen innerhalb der Bindetasche adressieren sollen, sind farblich gleich markiert.

In der Abb. 225 ist neben dem Benzophenon-Derivat **342** zum Vergleich nochmal die allgemeine Struktur des zukünftigen potentiellen Inhibitors aus Abb. 224 aufgeführt. Bei den beiden Molekülen sind Gruppen, welchen die dieselben Regionen innerhalb der Substratbindetasche adressieren sollen, farbig gleich markiert. So sollen die grün und blau gezeichneten Aromaten bzw. der Benzophenonrest bevorzugt mit den lipophilen Indolylresten von Trp102 und Trp106 in der Bindetasche wechselwirken, während die rot markierte Seitenketten die sogenannte polare Region (Abb. 224) adressieren sollen. Der rosa gezeichnete Aromat steht in beiden Fällen für den zentralen, aromatischen Baustein, der in allen neuen Verbindungen beibehalten werden soll.

Um wie bereits erwähnt die Wechselwirkung mit den Seitenketten der Aminosäuren in der Bindetasche von PfFTase zu optimieren, sollte ausgehend von Ausgangsverbindung **335** der aromatische Substituent an der Sulfonamid-Partialstruktur variiert werden. Als neue Substituenten waren verschiedene, in 4-Position substituierte Phenyl- bzw. Benzylreste sowie sterisch anspruchsvollere, unsubstituierte Derivate von Naphthalin vorgesehen. Zum anderen sollte das amidische Stickstoffatom neben seinen aromatischen Substituenten mit unterschiedlichen, terminal funktionalisierten Seitenketten versehen werden, um so die Interaktion mit dem polaren Bereich der Substratbindetasche zu optimieren.

Die vor Synthesebeginn getroffene Auswahl fiel deshalb auf aliphatische Ketten mit einer Länge von 3-6 Einheiten. Sie sollten entweder unsubstituiert sein oder an ihrem Ende eine polare (Hydroxyl- oder Amidgruppe) bzw. basische (Aminofunktion) Funktionalität tragen. Die Einführung von Imidazol, als kleiner, stickstoffhaltiger Fünfring, am Ende der aliphatischen Seitenketten wurde ebenfalls in Erwägung gezogen. Größere stickstoffhaltige Aromaten waren nicht vorgesehen, weil die zu adressierende Region für Strukturelement dieser Größe nicht genügend Platz bieten würde.

Um zu überprüfen, ob das Imidazol-Strukturelement des neu eingeführten Benzylimidazolyl-Restes in Ausgangsverbindung **335** die richtige Wahl ist, um optimale Wechselwirkung mit dem Zinkion des katalytischen Zentrums zu erzeugen, sollte diese Partialstruktur modifiziert werden. Im Rahmen dieser Arbeit sollte statt des Imidazolyl-Restes ein Triazol-Substituent eingeführt werden, der aufgrund seines zusätzlichen Stickstoffatoms eine höhere Affinität zum Zinkion aufweisen könnte.

7.2. Synthese des „Metallankers“

Die im Rahmen der Doktorarbeit zu synthetisierenden Sulfonamid-Derivate lassen sich retrosynthetisch in zwei große Untereinheiten zerlegen. Zum einen in Derivate von 4-Aminobenzensulfonamid und zum anderen in den Metallanker, dessen wesentliche Strukturmerkmale der in 4-Position Nitril-substituierte Phenylring und ein stickstoffhaltiger Fünfring sind. Als Heterozyklus sollten entweder Imidazol oder Triazol in die Verbindungen eingebaut werden (Abb. 226).

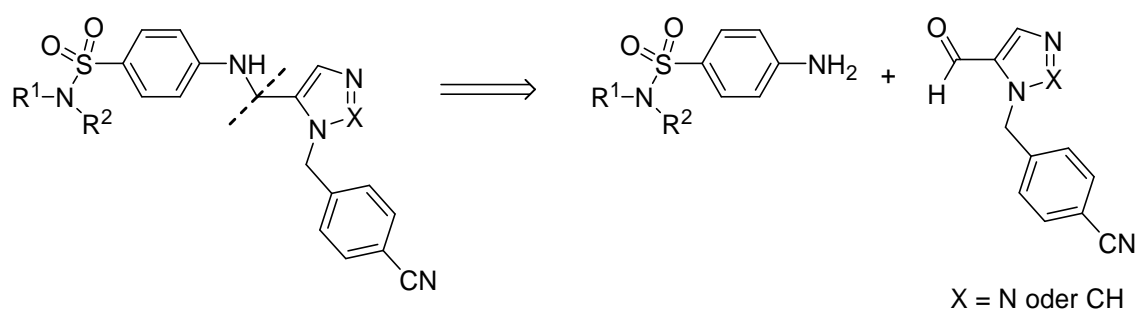


Abb. 226 Retrosynthetische Zerlegung eines Sulfonamid-Derivates in die metallbindende Einheit und das Sulfonamid-Strukturelement.

Die beiden Untereinheiten lassen sich wiederum retrosynthetisch in die folgenden Ausgangsverbindungen zerlegen (Abb. 227 und 228).

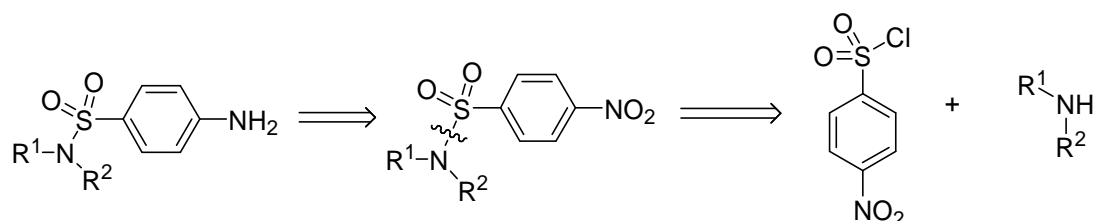


Abb. 227 Retrosyntheschema des Sulfonamid-Strukturelementes.

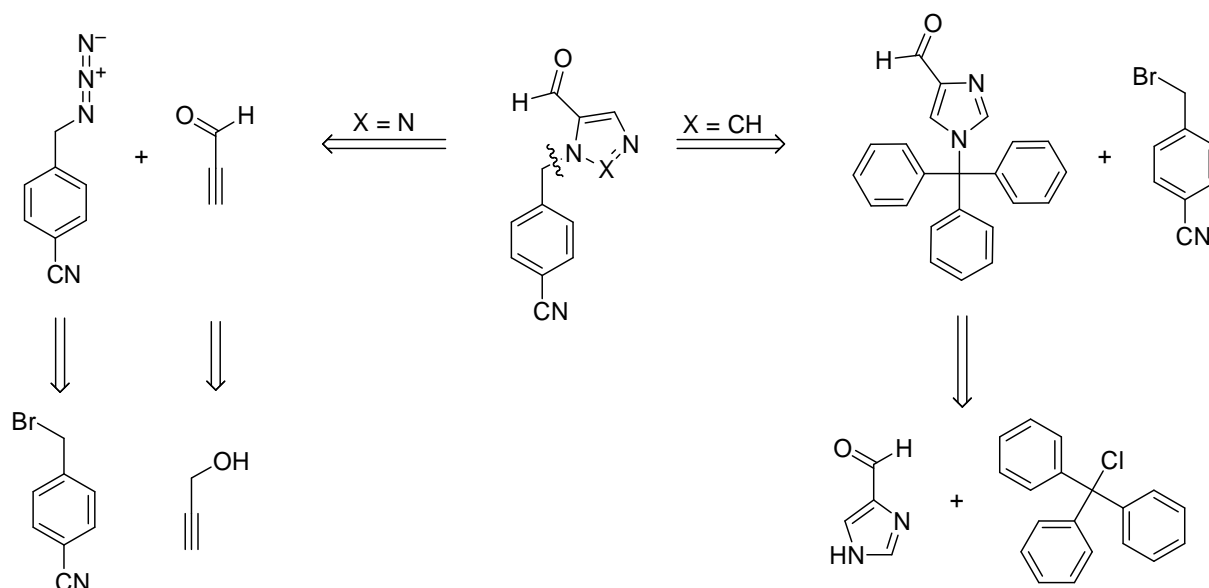


Abb. 228 Retrosynthetische Zerlegung der aldehydischen Kupplungspartner.

Zur Synthese des Aldehyds mit Imidazol-Strukturelement wurde zunächst der sterisch wenig gehinderte Stickstoff im Imidazol-4(5)carbaldehyd (**343**) mit Triphenylmethylchlorid zur Reaktion gebracht (Abb. 229).

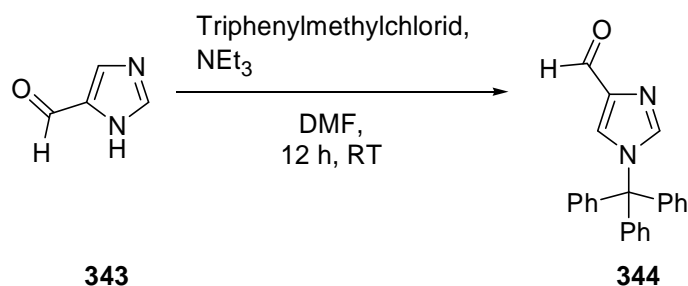


Abb. 229 Einführung einer Tritylgruppe in Imidazol-4(5)carbaldehyd (**343**).

Das in 97%iger Ausbeute erhaltene 1-Trityl-1H-imidazol-4-carbaldehyd (**344**) wurde anschließend in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit 4-Bromomethylbenzonitril (**345**) zu 4-(5-Formylimidazol-1-ylmethyl)benzonitril (**346**) umgesetzt. Die Funktion der Tritylgruppe war es, das Stickstoffatom, welches im Aldehyd **343** nicht durch den vicinalen Carboxaldehyd sterisch abgeschirmt wurde, vor dem Angriff des Elektrophils **345** zu schützen. Eine Umsetzung von **344** mit **345** kann somit nur am nicht tritylgeschützten Stickstoffatom stattfinden.

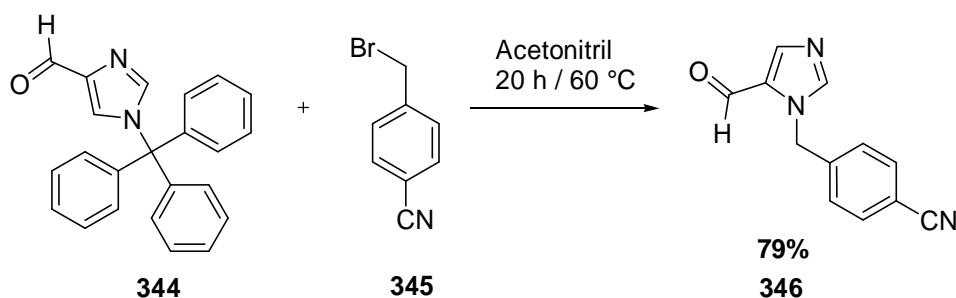


Abb. 230 **Synthese von 4-(5-Formyl-imidazol-1-ylmethyl)benzonitril (346).**

Um ein aldehydisches Kupplungsreagenz mit Triazol-Strukturelement zu erhalten, wurde auf ein Konzept von Sharpless zurückgegriffen, das unter dem Namen „Click-Chemie“ bekannt wurde. Die Methode beschreibt eine Möglichkeit schneller und zielgerichteter Zielmoleküle aus kleineren Einheiten zu synthetisieren als dies die Natur durchführt. Besonders in der Pharmaforschung findet die „Click-Chemie“ breite Anwendung, da sich mit ihr die Entwicklung von Wirkstoffen erheblich beschleunigen lässt. Dabei müssen die chemischen Transformationen nach der Click-Chemie folgenden Kriterien genügen:

- 1) modular und breite Anwendungsmöglichkeit unter hoher Ausbeute
- 2) unbedenkliche und nicht störende Nebenprodukte
- 3) stereospezifisch
- 4) einfache Reaktionsbedingungen
- 5) leicht verfügbare und billige Reagenzien
- 6) Lösungsmittel wie Wasser, die eine einfache Produktisolierung ermöglichen
- 7) einfache Aufarbeitung und Isolierung des Produkts mittels Kristallisation oder Destillation (keine chromatographische Verfahren)
- 8) hohe thermodynamische Antriebskraft (Bildungsenthalpie > 84 kJ/mol), um eine schnelle Reaktion zu einem einzigen Reaktionsprodukt zu garantieren

Für unsere Zwecke verwendbar waren die 1,3-dipolaren Cycloadditionen. Die in diesem Zusammenhang von Huisgen etablierte klassische Methode zur Kopplung von Alkinen mit Aziden eignet sich nicht für die Darstellung des gewünschten Triazolderivates, da die Reaktionstemperatur zu hoch und die Selektivität zwischen 1,4- und 1,5-Regioisomer nicht gegeben gewesen wäre.

Stattdessen wurde auf eine neuere Version der Click-Chemie nach Huisgen zurückgegriffen, die Ruthenium-basierte Katalysatoren verwendet und ausschließlich die

1,5-Isomere liefert. Eine kurze schematische Darstellung der Reaktionen von Alkin mit der Azid-Partialstruktur unter Beteiligung des Ruthenium-Katalysators zeigt Abb. 231.

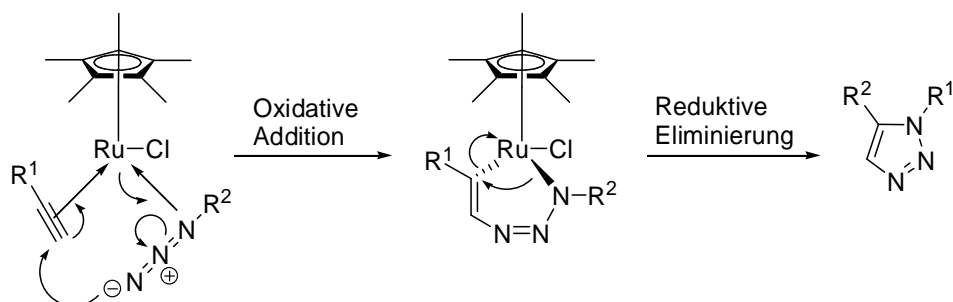


Abb. 231 Schematische Darstellung des Mechanismus, der die Reaktion zwischen einem Alkin, einem Azid und dem Ruthenium-Katalysator beschreibt und zur Bildung von 1,5-substituierten Produkten führt.

Wie aus dem Retrosyntheschema (Abb. 228) ersichtlich, wurden zur Synthese des Aldehyds mit Triazol-Strukturelement als Edukte Propargylaldehyd (**347**) und 4-(Azidomethyl)benzonitril (**348**) verwendet, die beide jedoch nicht kommerziell erhältlich waren. Als Katalysator wurde Cp*₂RuCl(PPh₃)₂ eingesetzt. Zur Darstellung von organischen Azidverbindungen werden nukleophile Azidionen über einen S_N2-Mechanismus mit organischen Halogenverbindungen umgesetzt. Als Azidquelle dient in der Regel Natriumazid, wobei Azidionen aber auch über andere Alkalimetallazide, Tetraalkylammoniumazide oder Silberazid zugänglich sind. Als Reaktionspartner werden neben Halogeniden in den meisten Fällen Verbindungen mit Mesylat, Nosylat oder Triflat als Abgangsgruppe gewählt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde 4-Brommethylbenzonitril (**345**) mit Natriumazid (NaN₃) in DMSO zu 4-(Azidomethyl)benzonitril (**348**) umgesetzt (Abb. 232).

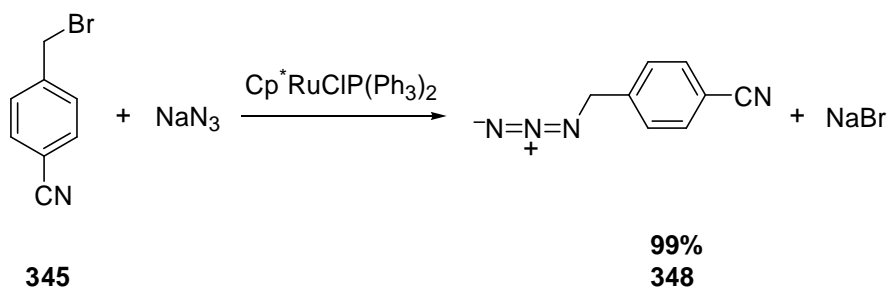


Abb. 232 Synthese der organischen Azidverbindung **348** unter Bildung von Natriumbromid (NaBr).

Das als Kopplungspartner benötigte Alkin war Propargylaldehyd (**347**), das durch Oxidation mit Cr(VI)O_3 aus Propargylalkohol gewonnen wurde (Abb. 233).

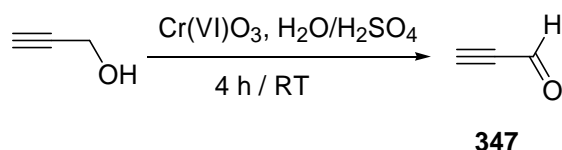


Abb. 233 Oxidation von Propargylalkohol zum Propargylaldehyd (**347**) mit Cr(VI)O_3 .

Bevor in einer 1,3-Cycloaddition das Alkin **347** mit 4-(Azidomethyl)benzonitril (**348**) unter Ruthenium-Katalyse zum 1,5 Regioisomer, dem 4-((5-Formyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)benzonitril (**350**) umgesetzt wurde, wurden zuvor zu Testzwecken zwei weitere Reaktionen mit verschiedenen substituierten Alkinen nach dem Konzept der Click-Chemie durchgeführt (Abb. 234). Ziel war es zum einen die Durchführbarkeit der Reaktion zu prüfen und ihre Reaktionsbedingungen zu optimieren. Die eingesetzte Azidverbindung war auch in beiden Testreaktionen das 4-(Azidomethyl)benzonitril (**348**).

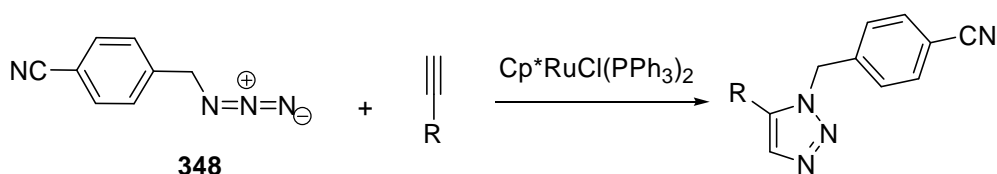
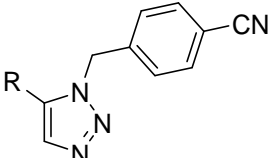

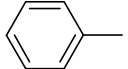
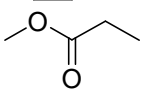


Abb. 234 Reaktion von Azid **348** mit verschiedenen Alkinen nach dem Konzept der Click-Chemie.

Tab. 40 Erzielte Ausbeuten für die Reaktion zwischen Azid **348** und den drei Alkinen.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1		350	39%
2		351	66%
3		352	40%

7.3. Sulfonamid-Derivate

Parallel zur Synthese der Aldehyde **346** und **350** mit Imidazol- bzw. Triazol-Partialstruktur wurden in einer nukleophilen Substitutionsreaktion primäre, aromatische Amine mit dem kommerziell erhältlichen 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) unter Intergasbedingungen zu den entsprechenden Sulfonamid-Derivaten umgesetzt. Als Base wird der Reaktion Triethylamin zugefügt. Da das Sulfonsäurechlorid **353** hydrolyseempfindlich ist, wurden alle Reaktionen dieser Art unter Intergasbedingungen in absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt (Abb. 235).

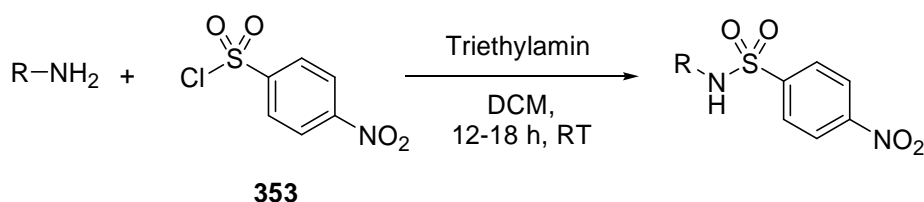


Abb. 235 Umsetzung von primären, aromatischen Aminen mit 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**).

Tab. 41 Isolierte Ausbeuten für die Reaktion von 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) mit primären, aromatischen Aminen.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Isopropyl	354	25%
2	Benzyl	355	55%
3	Phenylethyl	356	65%
4	Tolyl	357	66%
5	4-Methylbenzyl	358	64%
6	4-Methoxyphenyl	359	39%
7	4-Methylsulfanylphenyl	360	37%
8	1-Phenylethyl	361	40%
9	4-Chlorphenyl	362	5%
10	1-Naphthyl	363	13%
11	1-Methylnaphthalin	364	13%
12	2-Naphthyl	365	20%
13	2-Methylnaphthalin	366	55%

Die mit dem Sulfonsäurechlorid **353** umgesetzten primären Amine waren bis auf 2-(Naphthyl)methanamin (**367**) alle kommerziell erhältlich. Um das zur Synthese von **366** benötigte Edukt **367** zu erhalten, wurde es analog einer Literaturvorschrift von Dahn *et al.* aus dem kommerziell verfügbaren 2-Naphthylcarbonitril (**368**) gewonnen. Die Nitrilfunktion in Verbindung **368** wurde unter Zugabe katalytischer Mengen Pd/C (10%) durch Rühren unter Wasserstoffatmosphäre zur Aminofunktion umgewandelt. Ein anderer literaturbekannter Reaktionsweg schlägt hingegen die Umsetzung von 2-Naphthylcarbonitril (**368**) mit LiAlH_4 vor. Obwohl bei dieser Syntheseroute die Reaktionszeit deutlich kürzer ist als bei der zuvor genannten Methode, gestaltete sich die Aufarbeitung des Ansatzes problematisch. Trotz mehrmaliger Versuche gelang die Isolation des Produktes nur in sehr schlechter Ausbeute ($< 10\%$). Demzufolge wurde die Reduktion der Nitrilgruppe mittels Hydrogenolyse die Methode der Wahl (Abb. 236).

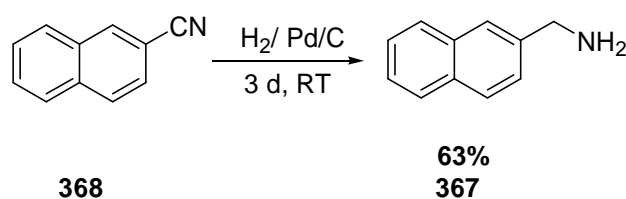


Abb. 236 Reduktion der Nitrilfunktion in **367** mittels Hydrogenolyse unter Gewinnung von 2-(Naphthyl)methanamin (**367**).

Im nächsten Schritt wurden die Nitrofunktion der Sulfonamid-Derivate **354-366** mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat zum Amin transformiert (Abb. 237).

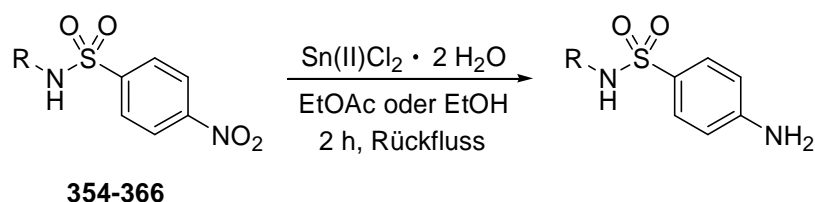
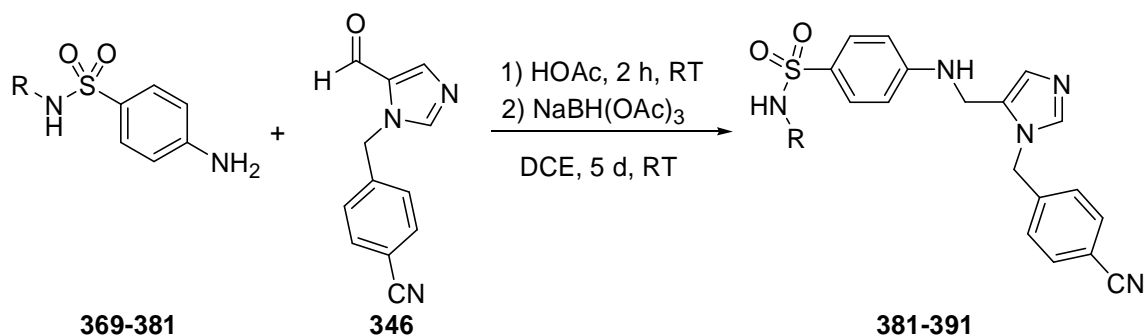


Abb. 237 Allgemeine Reaktionsgleichung der Reduktion mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat.

Tab. 42 Isolierte Ausbeuten für die Reduktionreaktion mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Isopropyl	369	99%
2	Benzyl	370	98%
3	Phenylethyl	371	98%
4	Tolyl	372	83%
5	4-Methylbenzyl	373	88%
6	4-Methoxyphenyl	374	95%
7	4-Methylsulfanylphenyl	375	73%
8	1-Phenylethyl	376	98%
9	4-Chlorphenyl	377	80%
10	1-Naphthyl	378	98%
11	1-Methylnaphthalin	379	100%
12	2-Naphthyl	380	74%
13	2-Methylnaphthalin	381	85%

Im Anschluss wurden die Verbindungen mit freier Aminogruppe **369-381** mit Ausnahme von **372** und **375** mittels reduktiver Aminierung mit 4-((5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzonitril (**346**) umgesetzt (Abb. 238). Die Reaktionen wurden alle mit 1,2-Dichlorethan (DCE) als Lösungsmittel und NaBH(OAc)₃ als Hydridquelle durchgeführt. Bei Verwendung von DCM als Lösungsmittel konnten die Amin **369-381** und das Aldehyd **346** nicht erfolgreich miteinander zur Reaktion gebracht werden, da der Ansatz sich nach kurzer Zeit zersetzte. Um eine theoretische Reduktion des Aldehyds **346** zu vermeiden, wurde wie bereits erwähnt das selektive Na(OAc)₃BH(OAc)₃ ausgewählt und nicht auf NaBH₄ oder Na(CN)BH₃ als Reduktionsmittel zurückgegriffen.

Abb. 238 Reduktive Aminierung von Aldehyd **346** mit den Sulfonamid-Derivaten **369-381**.

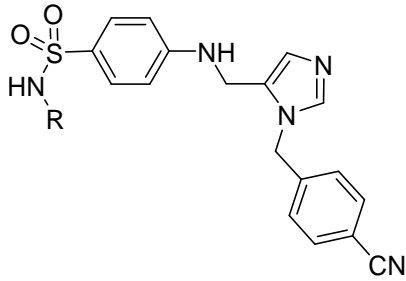

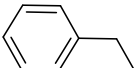
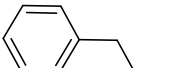
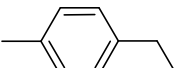
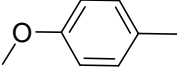
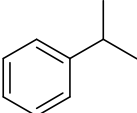
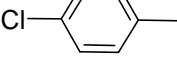
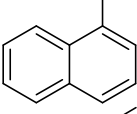
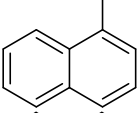
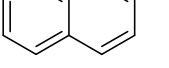
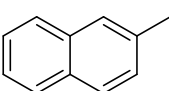
Tab. 43 Erhaltenen Ausbeuten nach der reduktiven Aminierung von Aldehyd **346** mit den Sulfonamid-Derivaten **369-381**.

Die Derivate mit Toly-Substituent **372** und 4-Methylsulfanylrrest **375** wurde nicht mit dem Aldehyd **346** zur Reaktion gebracht.

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Isopropyl	382	20%
2	Benzyl	335	46%
3	Phenylethyl	383	63%
5	4-Methylbenzyl	384	14%
6	4-Methoxyphenyl	385	45%
8	1-Phenylethyl	386	15%
9	4-Chlorphenyl	387	36%
10	1-Naphthyl	388	14%
11	1-Methylnaphthalin	389	51%
12	2-Naphthyl	390	16%
13	2-Methylnaphthalin	391	19%

Die Testung der Endstufen **382-391** mit nur einem Substituenten am amidischen Stickstoffatom, verlief parallel zur Synthese der Derivate, die zusätzlichen zu einem aromatischen Substituent eine polare Seitenkette aufweisen. Für diese erste Serie **382-391** monosubstituierter Farnesyltransferase-Inhibitoren wurde die *in vitro* Inhibition gegen *P. falciparum* in einem 96 h-Wachstumsassay untersucht. Die gemessenen IC₅₀-Werte sind in der Einheit [μM] angegeben (Tab. 44). Alle Messungen wurden von Dr. Stefan Baumeister, im Arbeitskreis von Prof. Dr. Klaus Lingelbach am Institut für Biologie, Abteilung Entwicklungsbiologie und Parasitologie, der Philipps Universität Marburg durchgeführt. Bei den Parasiten handelt es sich um Isolate des FCBP-Stamms aus Kolumbien. Da sich die Untersuchungen an den Malaria-Erregern problematisch gestalteten und unvorhergesehen experimentelle Schwierigkeiten auftauchten, konnten vor Abgabe der Doktorarbeit die Derivate mit dem 1-Naphthyl- und 2-Naphthyl-Rest **388** und **390** nicht mehr getestet werden.

Tab. 44 Ergebnisse der biologischen Testung an *P. falciparum* für die Sulfonamid-Derivate 335 sowie 382-391 mit nur einem Substituenten am amidischen Stickstoffatom.

			
Eintrag	R	Verbindung	IC ₅₀ /96 h [μM]
1		382	0.32
2		335	1.20
3		383	1.46
4		384	3.49
5		385	2.67
6		386	2.55
7		387	4.78
8		388	^a
9		389	0.06
10		390	^a
11		391	0.23

^a Testung noch ausstehend.

Da alle Messungen für zuvor im Arbeitskreis Schlitzer hergestellte FTI's am chloroquin-resistenten Dd2-Stamm von *P. falciparum* durchgeführt worden sind, wurde erneut eine Probe der Ausgangsverbindung **335** zur Messungen abgegeben, um zu sehen, ob an unterschiedlichen Stämme trotzdem vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können.

Wie die Tab. 44 zeigt, wurden die besten Werte für die Derivate mit dem Naphthalin-1-ylmethyl-Rest **389** und dem Naphthalin-2-ylmethyl-Strukturelement **391** erhalten. Dabei zeigt die Verbindung **389** mit dem Naphthalin-Rest in 1-Position eine um den Faktor 4 größere Hemmwirkungen gegen die Parasiten ($IC_{50} = 0.06 \mu M$) als die Verbindungen **391**, bei welcher der Naphthyl-Substituent in 2-Position mit der Stickstoffatom der Sulfonamid-Partialstruktur verbunden ist ($IC_{50} = 0.23 \mu M$). In diesem Zusammenhang wäre es interessant gewesen zu wissen, wie sich eine Verkürzung der Seitenketten bei den entsprechenden 1-Naphtalin und 2-Naphthalin-Derivaten **388** bzw. **390** auf die Inhibitorstärke ausgewirkt hätte.

In Kooperation mit dem Arbeitskreis Klebe bestand beim Abschluss dieser Arbeit die Möglichkeit Docking-Studien für die aktivste 1-Methylnaphthalin-Derivat **389** durchzuführen. Bei der Betrachtung des Dockings fällt auf, dass es für das Sulfonamid-Derivat **389** zwei unterschiedliche Lösungen gibt, die sich zwar deutlich in der Orientierung des Inhibitors **389** am aktiven Zentrum der *Pf*FTase unterscheiden, aber in ihrer Energie nicht signifikant verschieden sind. Für eine der Docking-Lösungen (Abb. 239 a.) und b.)) koordiniert die Substanz **389** mit den Sauerstoffatomen des Sulfonamid-Strukturelementes an das Zinkion des aktiven Zentrums, während für die Alternative (Abb. 240) das unsubstituierte Stickstoffatom des Imidazolyl-Restes mit dem Zinkion wechselwirkt. Beide Möglichkeiten bieten Ansätze, mit denen sich die gute Wirkung des Inhibitors gegen die Parasiten erklären lässt. Da die gemessenen IC_{50} -Werte der Wachstumsassays jedoch keine Auskunft über die Affinität der getesteten Substanzen zum Zielenzym geben, können keine entscheidenden Aussagen über die Hemmwirkung mit Hilfe der Docking-Studien getroffen werden.

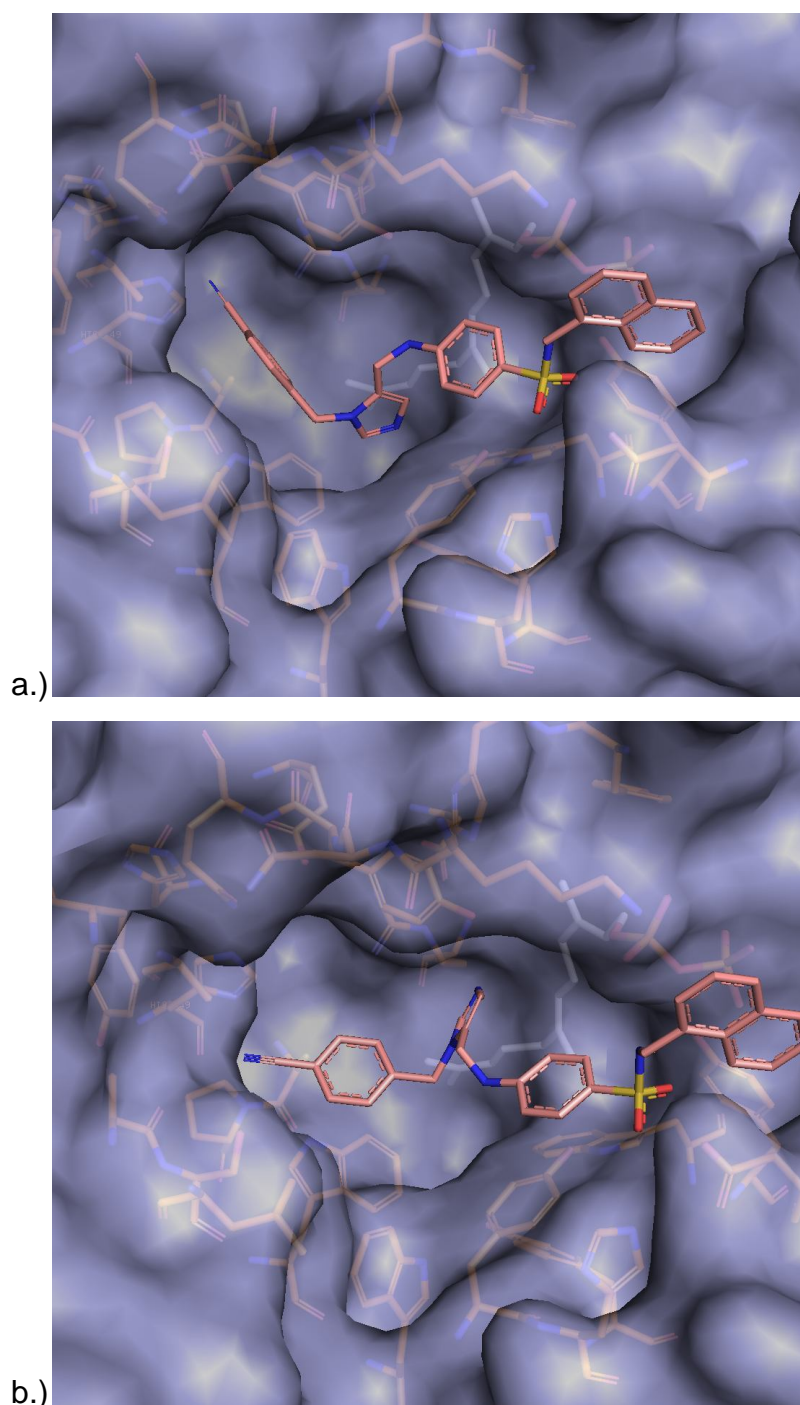


Abb. 239 Die wirksamste Verbindung 389 am FCBP-Stamm.

Beide Docking-Lösungen des Inhibitors **389** mit Naphthalin-1-ylmethyl-Substituent, in der die Sauerstoffatome des Sulfonamid-Strukturelements an das Zinkion des aktiven Zentrums koordinieren.

Die beiden Möglichkeiten a.) und b.) in Abb. 239 zeigen die beiden energetisch günstigsten Orientierungen des Inhibitors **389** in der Bindetasche des Enzyms, in denen die Sauerstoffatome der Sulfonamid-Partialstruktur an das Zinkion koordinie-

ren. In der oberen Lösung (Abb. 239 a.)) erkennt man, dass der Naphthyl-1-yl-methylrest rechts in eine Region des Enzyms ragt, die lipophilen Charakter aufweist und demzufolge günstige Wechselwirkungen mit dem aromatischen System des bi-zyklischen Substituenten ausbilden kann. Verglichen mit den zuvor im Arbeitskreis synthetisierten Benzophenon-Derivaten orientiert sich der Naphthalin-1-ylmethylrest offensichtlich in Richtung der sogenannten „fernen Arylbindetasche“, die zuvor mit der Nitrophenylfurylpropenal-Partialstruktur adressiert werden sollte.

Das Stickstoffatom des Sulfonamides hingegen scheinen mit dem negativ geladenen Diphosphat-Rest des FPP zu wechselwirken (Abb. 239 a.)), während für den zentralen aromatischen Baustein und den Imidazolyl-Rest wahrscheinlich günstige Interaktionen mit Tyr361 sowie den beiden Tryptophanen 102 und 106 bestehen. Das Benzonitril-Strukturelement ragt hingegen in einen Bereich des aktiven Zentrums, innerhalb dessen er sich räumlich in Richtung von His149 bzw. der polaren Region auszurichten scheint.

Die untere Lösung (Abb. 239 b.)) unterscheidet sich nicht wesentlich von der oberen (Abb. 239 a.)). Abweichungen in der räumlichen Ausrichtung des Inhibitors **389** ergeben sich hauptsächlich für den Benzonitril-Substituenten, der im unteren Fall eine sehr viel „flachere“ Anordnung einnimmt und sich damit von der polaren Region wegorientiert. Dabei wird die Distanz zwischen Benzonitril-Rest und den hydrophoben Seitenketten der Aminosäuren (Trp102 und 106) innerhalb der lipophilen Region verringert und es können sich theoretisch günstige Wechselwirkungen ergeben. Die Interaktionen des Imidazolyl-Strukturelementes sind in dieser Lösung (Abb. 239 b.)) nicht festzulegen, da seine Position für essentielle Wechselwirkungen in allen untersuchten Fällen zu ungünstig erscheint.

Im Gegensatz zu den bereits vorgestellten Ergebnissen der Docking-Studien steht die Lösung, in denen der Imidazolyl-Stickstoff an das Zinkion im aktiven Zentrum koordiniert und der Ligand insgesamt die folgende Konformation einnimmt (Abb. 240).

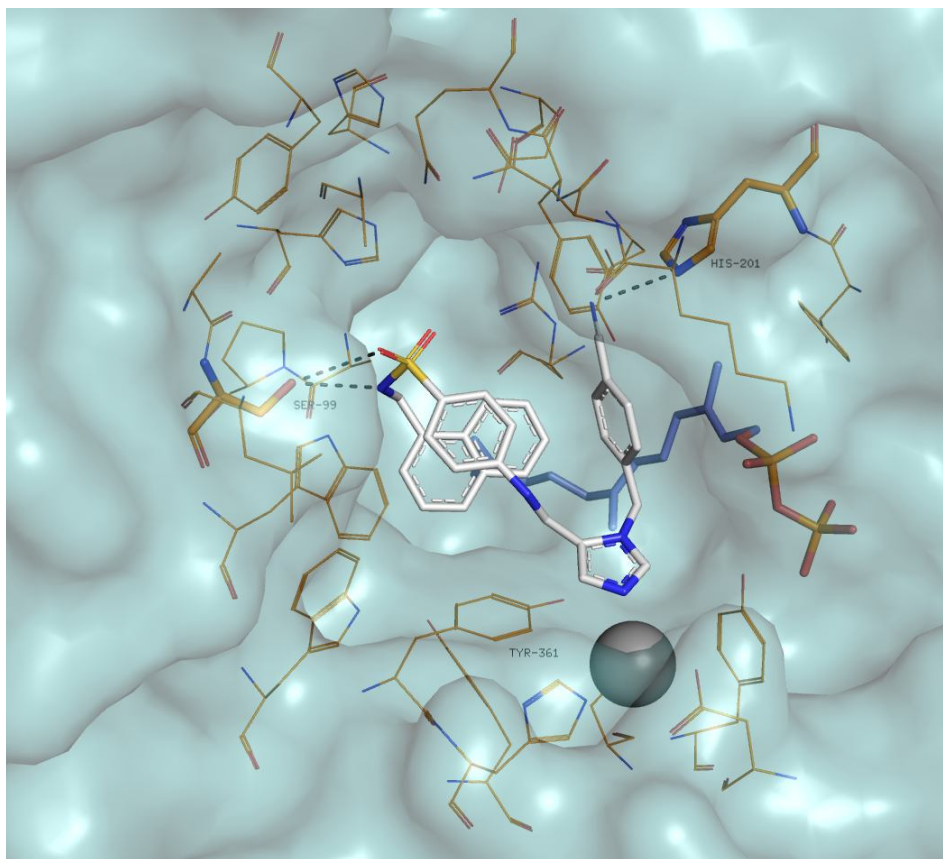


Abb. 240 Die wirksamste Verbindung **389** am FCBP-Stamm.

Die Docking-Lösung des Inhibitors **389** mit Naphthalin-1-ylmethyl-Substituent, in der der Stickstoff des Imidazolyl-Restes an das Zinkion des aktiven Zentrums koordiniert.

Ein Grund, warum Ligand **389** mit $0.06\ \mu\text{M}$ der potenteste der Testreihe ist, ist sicherlich die große aromatische Fläche des Naphthylgerüsts, das eine große Kontaktfläche für hydrophobe und aromatische- π -Wechselwirkungen bietet. Allerdings ist es fraglich, ob das Docking alle Faktoren, die zur Wirkung der Inhibitoren beitragen, beschreiben kann.

Wie in der Abb. 240 zu erkennen, dreht sich der Naphthylrest in Richtung des zentralen Phenylringes, wodurch sie „sandwichartig“ übereinander zu liegen kommen und miteinander ein π -Stacking eingehen können. Durch diese Orientierung wird die Sulfonamidgruppe in Richtung der polaren Region gedreht, wodurch eines ihrer Sauerstoffatome eine starke Wechselwirkung [blau schraffiert] mit Ser99 eingehen kann. Dabei hat das Sauerstoffatom die Funktion des Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptors. Das Wasserstoffatom des Sulfonamidstickstoffs kann ebenfalls mit Ser99 wechselwirken und fungiert in diesem Fall als Wasserstoffbrückenbindungs-Donor.

Da der Sulfonamidstickstoff durch die benachbarte Sulfongruppe stark polarisiert ist, kann diese Wechselwirkung als stark angesehen werden.

Der in der Substratbindetasche bei **389** „geformte“ π -Komplex aus Naphthylrest und mittelständigem Phenylring kann außerdem noch mit dem Indolylrest des Trp102 günstige π - π -Wechselwirkungen eingehen, welche für die anderen Seitenketten der Aminosäuren dieser Region nicht eindeutig verifiziert werden konnte. Für den Benzonitril-Rest ergibt sich in diesem Fall das Stickstoffatom von His201 als möglicher Wechselwirkungspartner, wodurch er eine sehr steile Anordnung innerhalb der Bindetasche einnimmt.

Obwohl das entsprechende Naphthalin-2-ylmethyl-Derivat **391** nicht mehr in die Bindetasche des Enzyms gedockt werden konnte, lässt sich analog der anhand von Abb. 239 und Abb. 240 beschriebenen Wechselwirkungen vermuten, dass durch die Positionsänderung der Methylengruppe von 1-Position in die 2-Position sich folglich die Lage innerhalb des aktiven Zentrum ändert und so möglicherweise die π - π -Interaktionen zwischen zentralem Phenylrest und dem 2-Naphthyl-Substituent nicht mehr in dem Maße wie bei Inhibitor **389** ausgebildet werden können. Inwieweit die anderen Interaktionen mit den Seitenketten der Aminosäuren beeinflusst sind, lässt sich an diesem Punkt ohne weitere Docking-Untersuchungen nicht eindeutig sagen.

Anhand der guten Messwerte, die für Verbindung **389** erhalten wurden, wurde entschieden, dass auch in die Sulfonamid-Derivate mit Naphthalin-1-ylmethyl-Substituent zusätzlich Seitenketten mit aliphatischen, basischen oder polaren Gruppen am Ende eingeführt werden sollen. Eine Auswahl der einzuführenden Seitenketten wurde anhand der Testergebnisse getroffen, die zwischenzeitlich für die entsprechenden benzyl-substituierten Derivate erhalten wurden. Auf diese Weise sollte überprüft werden, ob sich durch Kombination von strukturellen Merkmalen ein additiver Effekt bezüglich der Inhibitorstärke erzielen lässt.

Bezüglich der anderen untersuchten Derivate zeigt sich überraschenderweise für den Inhibitor mit Isopropyl-Seitenketten **382** ein IC_{50} -Wert von 0.32 μ M, womit die Verbindung die drittbeste der Testserie **382-391** ist. Warum allerdings eine verzweigte, aliphatische Seitenkette einen besseren Effekt erzielt als beispielsweise der Benzylrest der Ausgangsverbindung **335** konnte ohne die Hilfe weiterführender Docking-Studien nicht erklärt werden. Obwohl der aliphatische Rest in **382** im Vergleich zu anderen

substituierten, aromatischen Resten eine deutlich größere Hemmwirkung zeigt, wurde im Rahmen dieser Arbeit keine weiteren Versuche zur Einführung unterschiedlicher aliphatischer Seitenketten unternommen, da dies als nicht zielführend bewertet wurde.

Betrachtet man die Ausgangsverbindung **335** und die Verbindung **383** mit ihren unsubstituierten Phenylringen als Rest, so wirkt sich die Vergrößerung des Abstandes zwischen Amidstickstoff und Phenyl-Substituenten ungünstig auf die Aktivität am Enzym aus. Dies zeigt sich in einem Anstieg des IC_{50} -Wertes von $1.20\ \mu M$ für **335** auf $1.46\ \mu M$ für das Phenylethyl-Derivat **383**. Um zu sehen, ob sich dieses Phänomen für längere Alkylketten fortsetzt, hätten weitere Derivate dieser Art synthetisiert werden müssen. Im Rahmen dieser Arbeit lag der Schwerpunkt jedoch auf der Einführung polar funktionalisierter Seitenketten, so dass keine Bemühungen in dieser Richtung mehr unternommen wurden.

Wird in der Nähe des aromatischen Restes hingegen eine Verzweigung eingefügt, verschlechtert sich der IC_{50} -Wert auf $2.55\ \mu M$ für **386**. In der Reihe der substituierten Aromaten lässt sich außerdem der Effekt beobachten, dass durch das Einführen von Substituenten, die die Elektronendichte des Ringes durch einen +I-Effekt erhöhen, wie beispielsweise Methylrest in **384**, sich die inhibitorische Aktivität ebenfalls verringert ($IC_{50} = 3.49\ \mu M$). Aus diesem Grund wurde für die Derivate **385** und **387**, die beide Substituenten besitzen, die einen +M-Effekt ausüben, der gleiche Effekt wie für **384** erwartet. Der IC_{50} -Wert für das Methoxyphenyl-Derivat **385** liegt bei $2.67\ \mu M$ unter dem für **384** während für Chlor als Substituent in *p*-Position bei **387** ein Wert von $4.78\ \mu M$ gemessen wurde. Besonders für **387** sind die Beobachtungen unerwartet, da für ein entsprechendes Benzophenon-Derivat die Affinität gegen die Farnesyltransferase ($IC_{50} = 28\ nM$) hoch war und auch für Zellkulturen von *P. falciparum* IC_{50} -Werte in nM-Bereich gemessen wurden ($IC_{50} = 30\ nM$). Um zu überprüfen, ob sterische oder elektronische Effekte den größeren Einfluß auf die Inhibitorstärke haben, hätten weitere Sulfonamide mit Aromaten synthetisiert werden müssen, deren Substituenten unterschiedlich große -I und +I-Effekte (bzw. -M und +M-Effekte) aufweisen. Da die Synthesen jedoch ergebnisorientiert durchgeführt werden sollten, wurden keine weiteren Anstrengungen an dieser Stelle mehr unternommen und elektronenarme wie -reiche Phenylringe als Substituenten ausgeschlossen, um die Wechselwirkungen mit der lipophilen Bindetasche zu optimieren. Da keine Docking-Studien für diese Verbindungen vorliegen, besteht die Möglichkeit, dass die mit Chlor- bzw. Methoxy-

substituierten Aromaten der Derivate **385** und **387** sich räumlich anders orientieren als schematisch in Abb. 241 dargestellt und sich aufgrund dessen ungünstige Wechselwirkungen ergeben, die theoretisch nicht vorhergesehen werden können.

Wie bereits erwähnt sollte außerdem durch Austausch des Imidazolyl-Restes gegen ein Triazol-Strukturelement überprüft werden, mit welchem der Reste sich die besseren Wechselwirkungen mit dem Zinkion des aktiven Zentrums erhalten lassen. Zu diesem Zweck wurde das benzyl-substituierte Sulfonamid-Derivat **370** mit dem Aldehyd mit Triazol-Partialstruktur **350** in einer reduktiven Aminierung zur Reaktion gebracht. Die Endstufe **392** wurde in Ausbeuten von 71% isoliert (Abb. 241).

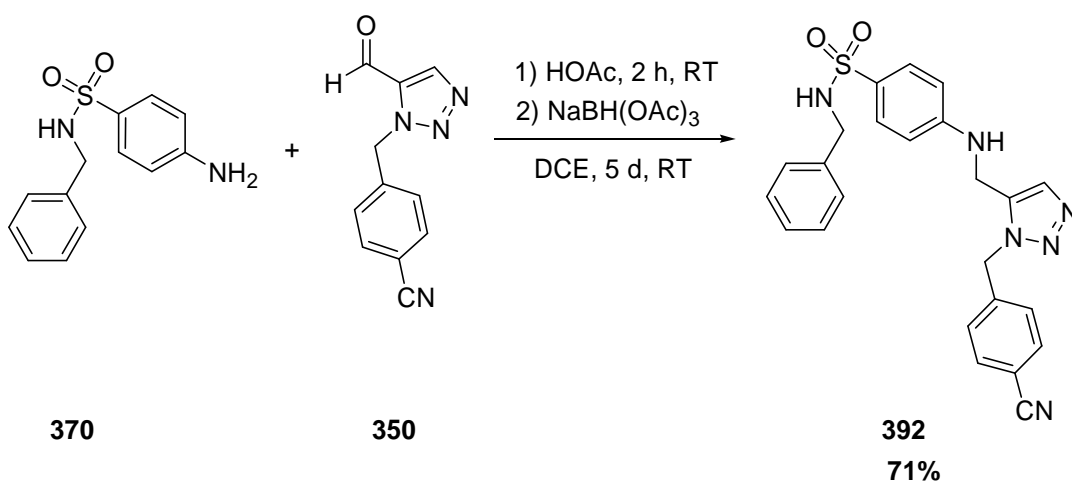


Abb. 241 Reduktive Aminierung zwischen des Triazol-Derivates 350 und dem reduzierten Sulfonamid-Derivat 370.

Die Testung von **392** am FCBP-Stamm von *P. falciparum* zeigte mit 29.1 μM den schlechtesten IC_{50} -Wert für die Substanzklasse der monosubstituierten Sulfonamid-derivate **382-391**. Auch für diese Verbindung **392** ergab sich zum Ende der vorliegenden Arbeit die Möglichkeit, die räumliche Ausrichtung in der Bindetasche der PfTase mittels Docking näher zu untersuchen. Die Docking-Lösung für **392** ist in Abb. 242 gezeigt.

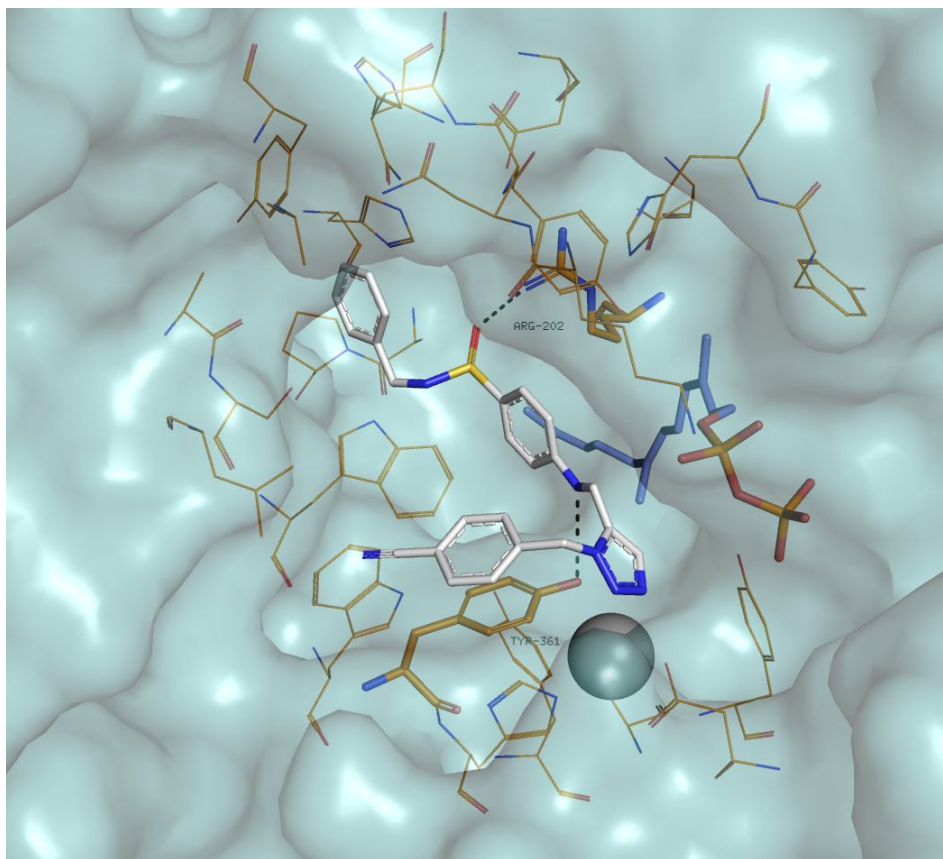


Abb. 242 Räumliche Orientierung des Sulfonamid-Derivates **392** mit Triazol-Partialstruktur in der Bindetasche der *PfFTase*.

Wie in Abb. 242 zu sehen ist, kann das sekundäre Amin eine schwache Wasserstoff-Brücke zur OH-Gruppe von Tyr361 ausbilden, während gleichzeitig mit einem der Sauerstoffatome von der Sulfonamid-Partialstruktur eine Wasserstoffbrückenbindung zum Arg202 zustande kommt. Aufgrund dieser beiden Wechselwirkungen wird die Verbindung **392** in eine räumliche Anordnung „gezwungen“, in welcher der Triazolring nicht mehr optimal an das Zinkion koordinieren kann. Da die Interaktion des Metallankers mit dem aktiven Zentrum essentiell für die Hemmwirkung der potentiellen Inhibitoren ist, wäre dies eine mögliche Erklärung für die hohen IC_{50} -Werte des Triazol-Derivates **392**.

7.4. Sulfonamid-Derivate mit Aminosäure-Partialstruktur

Um zwischen den Substituenten und dem Stickstoffatom des Sulfonamid-Strukturelementes einen zusätzlichen Kohlenstoff einzuführen, wurde 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) mit verschiedenen Aminosäuren zu Reaktion gebracht. Die Umsetzung erfolgt entweder „direkt“ mit der Aminosäure oder ihrem ent-

sprechenden Methylester (Abb. 243). Die entsprechenden Ester wurden verwendet, weil auf diese Weise die Löslichkeit der Verbindungen erhöht und ihre Aufnahme in den Organismus erleichtert werden sollte. Der Transport in die Zelle würde für die unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Carboxylatgruppe erschwert.

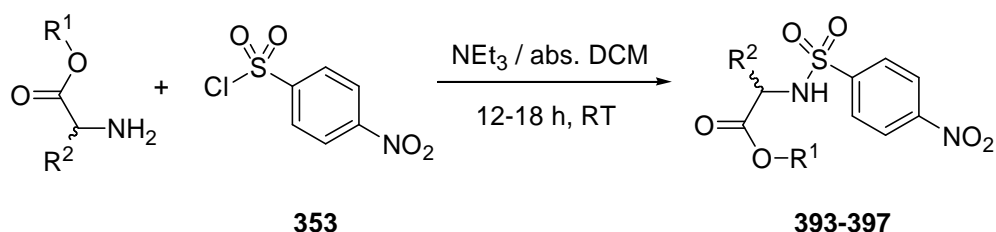


Abb. 243 Umsetzung von Aminosäuren mit dem Sulfonsäurechlorid 353.

Tab. 45 Erhaltenen Ausbeuten für Umsetzung der Aminosäuren mit dem Sulfonsäurechlorid 353.

Eintrag	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute
1	Methyl		393	32%
2	Methyl		394	40%
3	H		395	68%
4	Methyl		396	31%
5	H		397	76%

(L)-Tryptophan war die einzige verwendete Aminosäure, die nicht in Form des Racemates mit 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) zur Reaktion gebracht wurde. Auch in diesem Fall wurden sowohl das Sulfonamid mit unsubstituierter Carbonsäuregruppe wie auch der entsprechende Methylester hergestellt. Der Methylester wurde aus der Zwischenstufe **398** durch säurekatalysierte Veresterung mit Methanol gewonnen (Abb. 244).

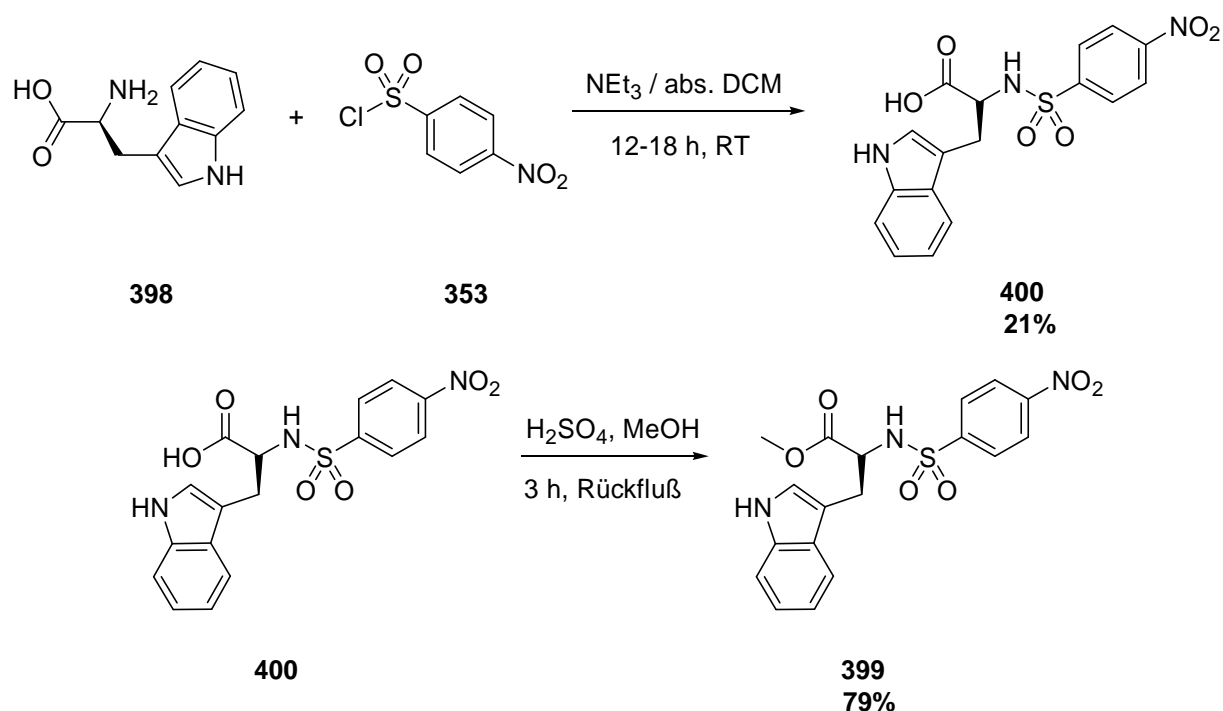


Abb. 244 Umsetzung von (L)-Tryptophan (398) mit dem Sulfonsäurechlorid 353 unter Gewinnung der Zwischenstufe 400, die anschließend unter Säurekatalyse mit Methanol verestert wurde.

Die Derivate **395** und **397** mit unsubstituierter Carbonsäuregruppe wurden hergestellt, weil zu späterem Zeitpunkt über eine Amidbindung endständig funktionalisierte Seitenketten an dieser Stelle eingefügt werden sollten. Die mögliche Struktur einer derartigen Verbindung ist exemplarisch in Abb. 245 gezeigt.

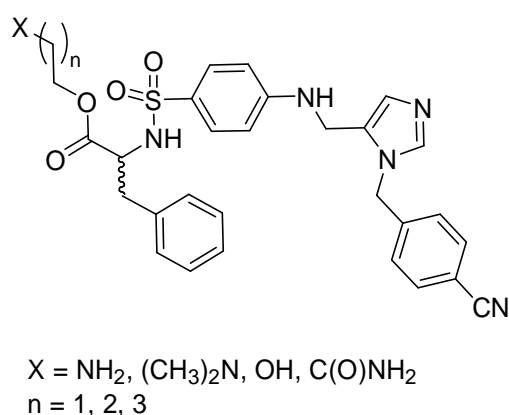
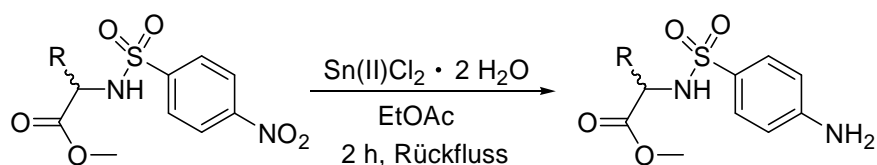


Abb. 245 Schematische Darstellung von FTI's, bei denen die terminal funktionalisierte Seitenkette über eine Amidbindung mit der Carbonsäuregruppe verknüpft wurde.

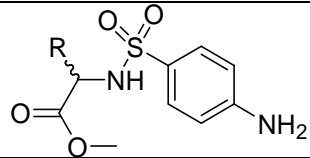
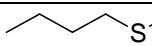
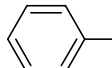
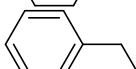
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Projekt jedoch nicht beendet, da sich vielversprechenderen Verbindungen zugewandt wurde. Ähnlich wie bei den monosubstituierten Sulfonamiden **382-391** war der nächste Schritt für **393-397** die Umwandlung der Nitrogruppe in eine Aminofunktion. Als Reduktionsmittel wurde Zinn(II)-chlorid-Dihydrat verwendet. Alle Reduktionsansätze wurden nur mit den Methylester-Derivaten **393-394** sowie **396** durchgeführt, da die Isolation der Zwischenprodukte aufgrund der entstehenden Aminofunktion in Anwesenheit einer freien Carbonsäuregruppe problematisch gewesen wäre. Bei der Wahl des Lösungsmittels war darauf zu achten, statt EtOH ausschließlich EtOAc zu verwenden, da es sonst zu einer Umesterung gekommen wäre (Abb. 246 und 247).



393-394 und 396

Abb. 246 Reduktion der Nitrogruppe in **393-394** und **396** mittels Zinn(II)chlorid-Dihydrat.

Tab. 46 Erhaltene Ausbeuten für die Reduktion der Nitrogruppe in **393-394** und **396** mittels Zinn(II)chlorid-Dihydrat.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1		401	91%
2		402	96%
3		403	73%

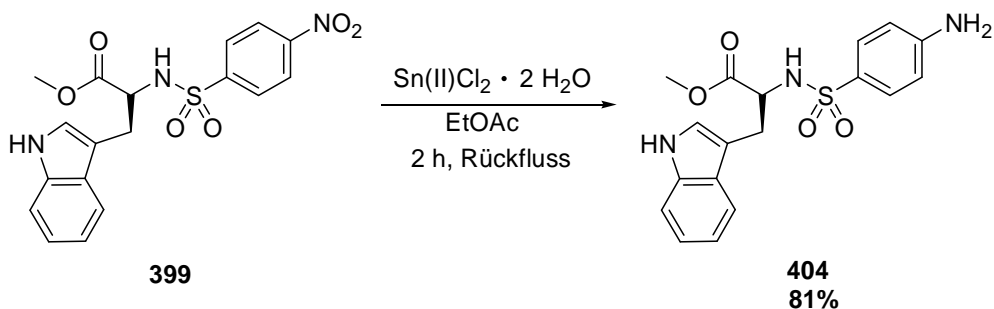


Abb. 247 Reduktion des (L)-Tryptophan-Derivates **399** mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat.

Zwei der Aminosäure-Derivate (**401** und **402**) wurden im letzten Schritt mittels reduktiver Aminierung mit 4-(5-Formylimidazol-1-ylmethyl)benzonitril (**346**) zur Reaktion gebracht. Für die Verbindungen mit der (*L*)-Tryptophan- und Phenylalanin-Partialstruktur (**403** und **404**) konnte die Isolation der Endprodukte im zeitlichen Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht mehr beendet werden (Abb. 248).

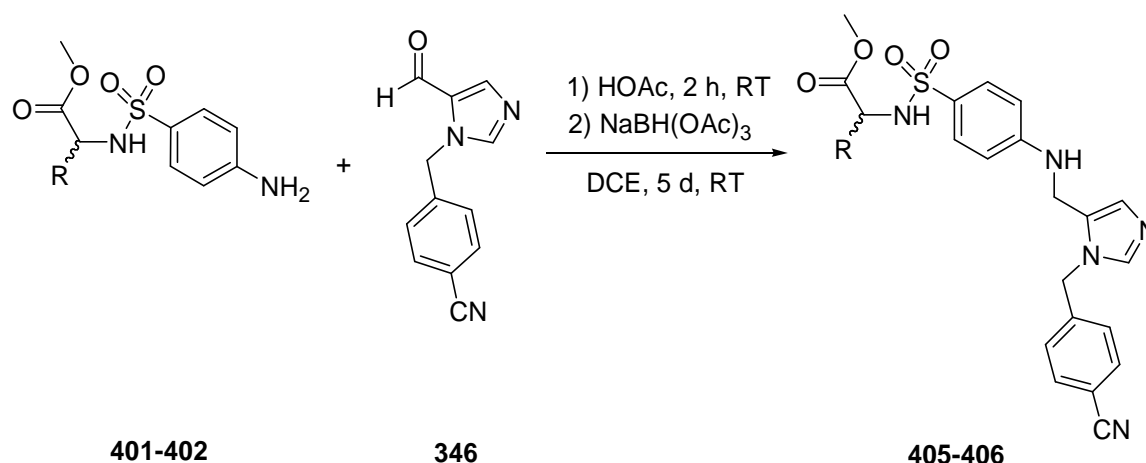
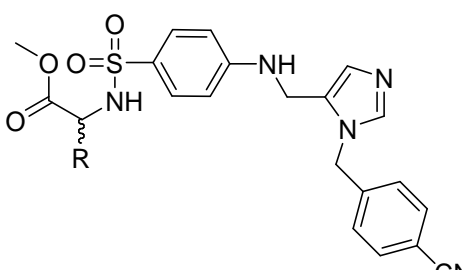
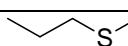
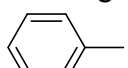


Abb. 248 Reduktive Aminierung von **401-402** mit dem Aldehyd **346**.

Tab. 47 Erhaltene Ausbeuten für die reduktive Aminierung von **401-402** mit dem Aldehyd **346**.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1		405	37%
2		406	13%

Um die inhibitorische Aktivität zwischen dem Methionin-Derivat **405** und der entsprechenden Verbindung mit freier Carbonsäurefunktion zu erhalten, wurde ausgehend von **405** der Ester basisch mit LiOH verseift. Da die Endstufe **407** zwei funktionelle Gruppen mit sowohl basischem als auch saurem Charakter enthält, konnten nur Ausbeuten von 40% isoliert werden (Abb. 249).

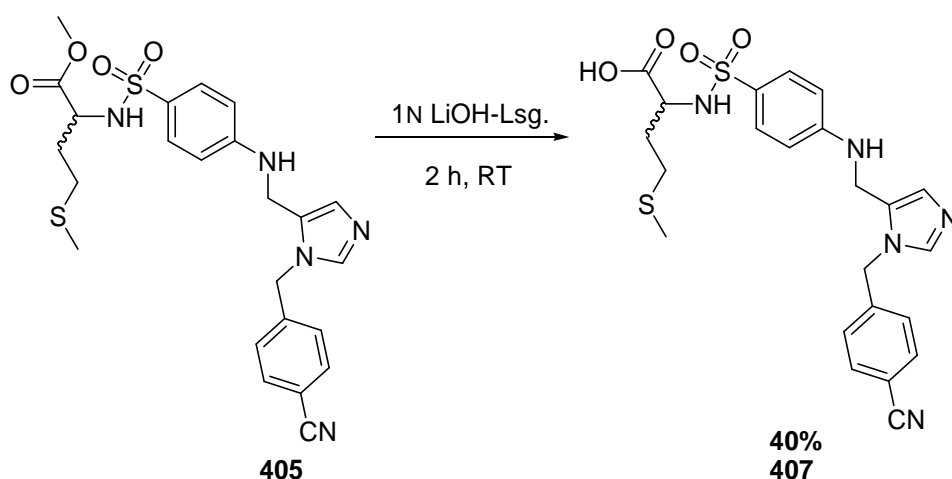


Abb. 249 **Basische Verseifung des Esters 405 mit Lithiumhydroxid.**

Von den Endstufen mit Methionin- und Phenylglycin-Strukturelement wurden alle drei Verbindungen **405-407** zur Testung an *P. falciparum* geschickt. Für die Verbindungen **406** und **407** stehen die Testergebnisse bis dato noch aus. Lediglich für die Endstufe **405** wurde ein IC_{50} -Wert von $0.40\ \mu\text{M}$ im 96 h Wachstumsassay bestimmt. Obwohl die Verbindung **405** ein deutlich weniger potenter Inhibitor ist als das Naphthalin1-ylmethylderivat **389** bzw. Naphtalin-2-ylmethylderivat **391** handelt es insgesamt sich gesehen doch um die drittwirksamste Substanz der bis dato getesteten Verbindungen. Auch für dieses Aminosäure-Derivat **405** ergab sich durch Kooperationen mit dem Arbeitskreis von Prof. Klebe die Möglichkeit Docking-Studien durchzuführen, deren Ergebnisse die folgenden beiden Abbildungen wiedergeben (Abb. 250 a.) und b.)).

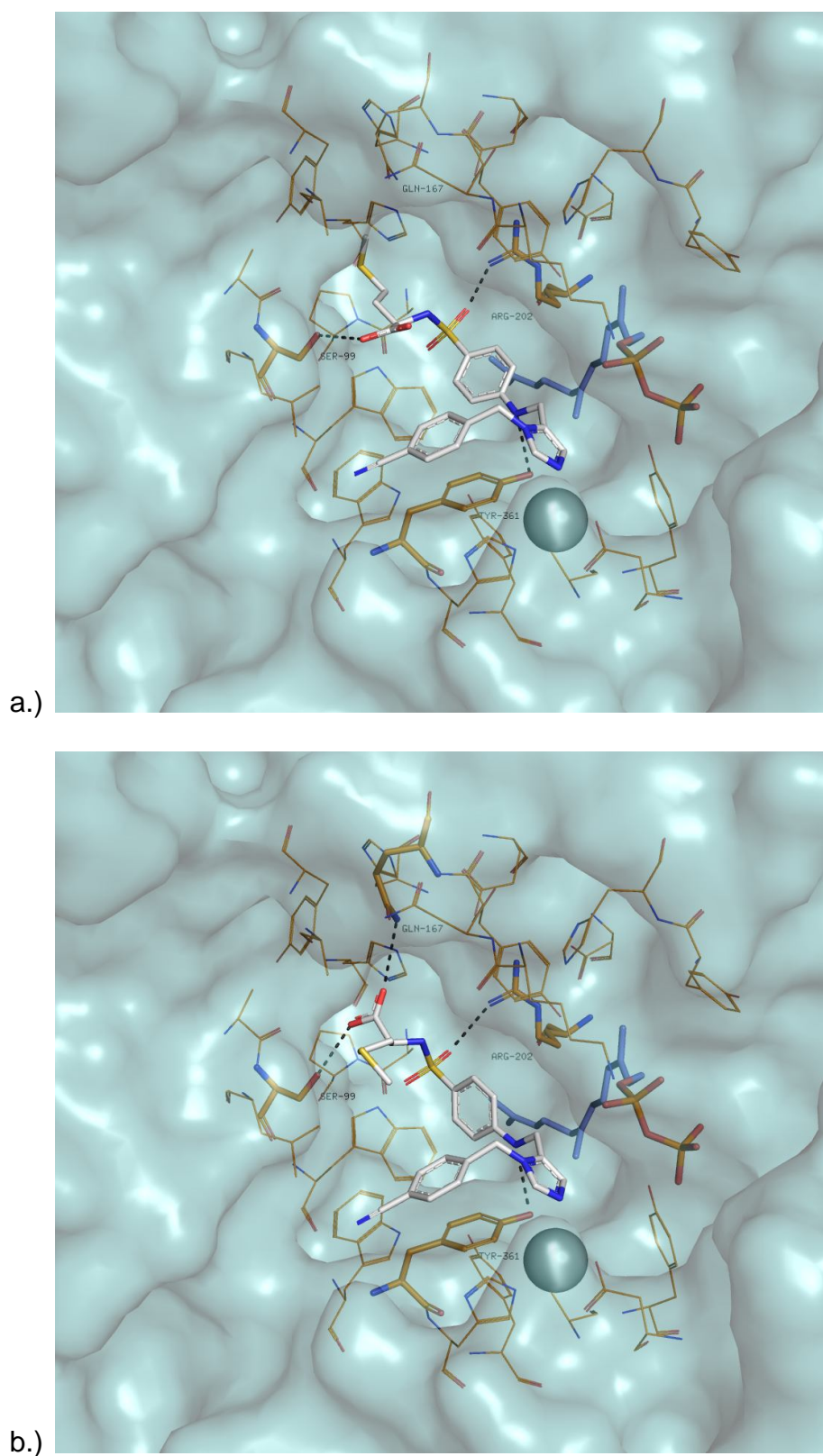


Abb. 250 Docking-Lösungen für das (*R*)- und (*S*)-Isomer der Endstufe 405.

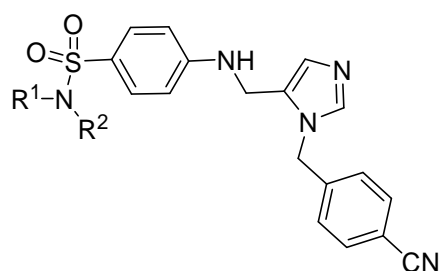
Bei der oberen Abbildung a.) wird die räumliche Orientierung des (*S*)-Isomers in der Substratbindetasche gezeigt, während in b.) das (*R*)-konfigurierte Isomer von **405** zu sehen ist.

Anhand der Lösungen für das Docking (Abb. 250 a.) und b.)) lässt sich erkennen, dass die beiden isomeren Liganden auf ähnliche Art und Weise binden. Sie sind in ihrem „Bindungsmuster“ dem Triazol-Derivat **392** ähnlich, da auch hier eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen Stickstoffatom des sekundären Amins und der Hydroxylgruppe von Tyr361 zustande kommt. Darüberhinaus interagieren ein Sauerstoffatom der Sulfonamid-Partialstruktur erneut einem Stickstoffatom von Arg202 in Form einer Wasserstoffbrücke. Eine zusätzliche Wechselwirkung kommt noch zwischen einem Sauerstoffatom der Carbonsäurefunktion in **405** und der OH-Gruppe von Serin99 zustande. Bei der (S)-konfigurierten Verbindung (Abb. 250 b.)) scheint die Konfiguration des Stereozentrums die Affinität zum Enzym zu verstärken, da hier im Gegensatz zum (R)-Isomer die Carboxylatfunktion noch mit dem Stickstoffatom in der Seitenkette von Gln167 wechselwirken kann.

Obwohl alle der bisher vorgestellten Docking-Lösungen gute Ansatzpunkte für die unterschiedlichen Aktivität der Substanzen gegen *P. falciparum* im Wachstumsassay liefern, ist eine zusätzliche Affinitätsbestimmung der Verbindungen für die Farnesyltransferase unerlässlich, um die Aussagen der Docking-Lösungen zu bestätigen oder zu widerlegen.

7.5. Sulfonamid-Derivate mit funktionalisierten Seitenketten

Um die Sulfonamid-Derivate mit der gewünschten, polaren Seitenkette zu erhalten, wurden im ersten Schritt sekundäre Amine mit 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) zur Reaktion gebracht. Bei diesen Aminen wurde immer nur der Substituent R¹ verändert, der für die polare Seitenkette steht. Bei dem zweiten Substituent R² sollte es sich, basierend auf der Ausgangsverbindung **335**, stets um einen Benzyl-Rest bzw., ausgehend von den vorherigen Testergebnissen, um einen Naphthalin-1-ylmethyl-Substituenten handeln. Die Einführung von dem Naphthalin-1-ylmethyl-Rest strukturell verwandten Systemen wurde ebenfalls in Erwägung gezogen. Die allgemeine Struktur dieser Farnesyltransferase-Inhibitoren gestaltete sich deshalb wie folgt (Abb. 251).



R^1 = Propyl, Butyl, Hexyl

= Aminoalkyl (2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, *N,N*-Dimethylethyl, *N,N*-Dimethylpropyl)

= Alkanoyl (Ethanoyl, Propanoyl, Butanoyl)

= Amidoalkyl (2-Amidoethyl, 3-Amidopropyl, 4-Amidobutyl)

R^2 = Benzyl, Naphtyl, 7-Chlor-4a,8a-dihydrochinolin

Abb. 251 **Schematische Darstellung der FTI's mit terminal funktionalisierten Seitenketten.**

Da mit den Seitenketten eine polare Region der Bindetasche adressiert werden sollte, sollten in erster Linie Endstufen hergestellt werden, bei denen die Seitenkette eine terminale Aminofunktion aufweist. Von derartigen Verbindungen wurden die besten Interaktionen mit den Seitenketten der Aminosäuren erwartet. Mit der Einführung von Seitenketten mit alkoholischer oder amidischer Funktionalität sollte validiert werden, ob für die angestrebten Wechselwirkungen mit der Substratbindetasche polare, aber nicht basische Gruppen in Frage kommen. Demzufolge wurden für aliphatische Seitenketten die schlechtesten Ergebnisse erwartet, da die lipophilen Gruppen mit den hydrophoben Aminosäuren Ser129, Ser162 und Asn162 nur ungünstige Wechselwirkungen zustande bringen sollten.

7.6. Synthese der aminischen Kopfgruppen

Die Darstellung der *N*-Alkylbenzylamine erfolgte über nukleophile Substitution. Ein achtfacher Überschuss des entsprechenden primären Amins wurde mit Benzylbromid in Gegenwart von K_2CO_3 umgesetzt. Die sekundären Amine **408-410** konnten durch fraktionierende Destillation unter Hochvakuum in guten Ausbeuten erhalten werden (Abb. 252).

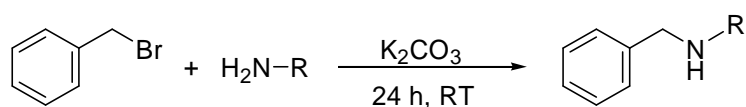
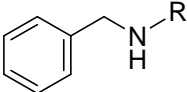


Abb. 252 Umsetzung von Benzylbromid mit primären, aliphatischen Aminen in einer nukleophilen Substitutionsreaktion.

Tab. 48 Erzielte Ausbeuten an den *N*-Alkylbenzylaminen 408-410.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Propyl	408	70%
2	Butyl	409	62%
3	Hexyl	410	68%

Die sekundären *N*-Alkylnaphthylamine **411-412** wurden auf die gleiche Weise erhalten wie die entsprechenden *N*-Alkylbenzylamine **408-410**. Aufgrund niedriger R_f Werte sogar für sehr polare Lösungsmittelgemische wurde von einer Reinigung der Rohprodukte mittels FC abgesehen. Stattdessen war fraktionierende Destillation unter Hochvakuum die Reinigungsmethode der Wahl (Abb. 253).

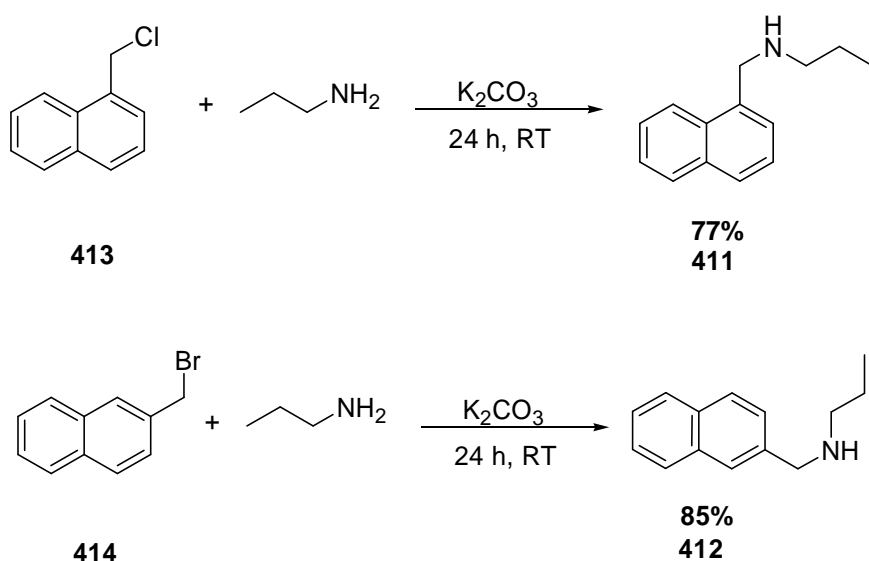


Abb. 253 Reaktion der Naphthalin-Derivate 413 und 414 mit 3-Aminopropan.

Die Herstellung von „Kopfgruppen“, aus denen später Seitenketten mit endständigen Aminogruppen hervorgehen, geht von drei verschiedenen Diaminen aus, deren terminale Aminofunktionen über Alkylketten mit 2-4 Einheiten verbunden sind. Im ersten Schritt wurde eine der beiden NH_2 -Gruppen selektiv mit einer Boc-Schutzgruppe versehen. Zu diesem Zweck wurde ein Überschuss des gewünschten Diamins mit Boc_2O in Chloroform umgesetzt (Abb. 254) und die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten erhalten (Tab. 49).

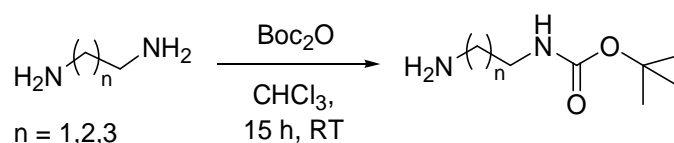


Abb. 254 Mono-selektiver Schutz verschiedener Diamine mit Boc_2O .

Tab. 49 Ausbeuten bei der Umsetzung von Diaminen mit Boc_2O .

$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$			
Eintrag	n	Produkt	Ausbeute
1	1	83	87%
2	2	84	70%
3	3	85	100%

Im nächsten Schritt wurden die Diamine **83-85** mittels reduktiver Aminierung mit den gewünschten Aldehyden umgesetzt (Abb. 255) und die Produkte **86-88** in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten (Tab. 50).

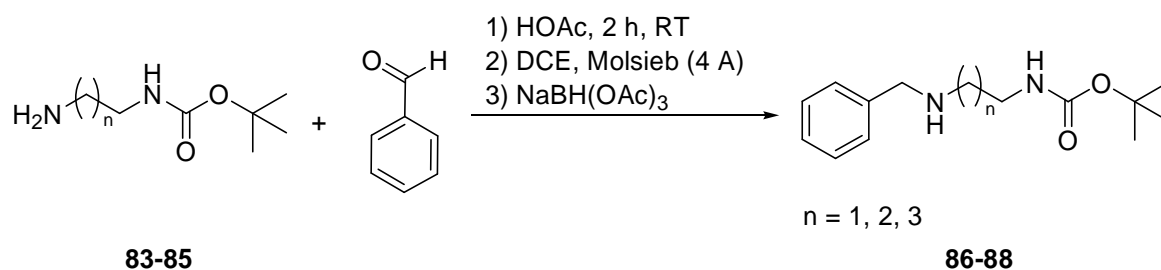


Abb. 255 Reduktive Aminierung der Boc-geschützten Diamine **83-85** mit Benzaldehyd.

Tab. 50 Ausbeuten der reduktiven Aminierung der Diamine 83-85.

Eintrag	n	Produkt	Ausbeute
1	1	86	36%
2	2	87	53%
3	3	88	60%

Von den entsprechenden Naphthalin-1-ylmethyl-Derivaten wurde lediglich die Verbindung **415** hergestellt, die durch direkte Umsetzung von 1-Chlormethylnaphthalin (**413**) mit Ethan-1,2-diamin erhalten wurden. Die Reaktion lieferte lediglich eine Ausbeute von 8% und ist noch optimierungsbedürftig. Die primäre Aminofunktion der entstandenen Zwischenstufe **415** wurde anschließend mit Boc_2O zur Reaktion gebracht (Abb. 256).

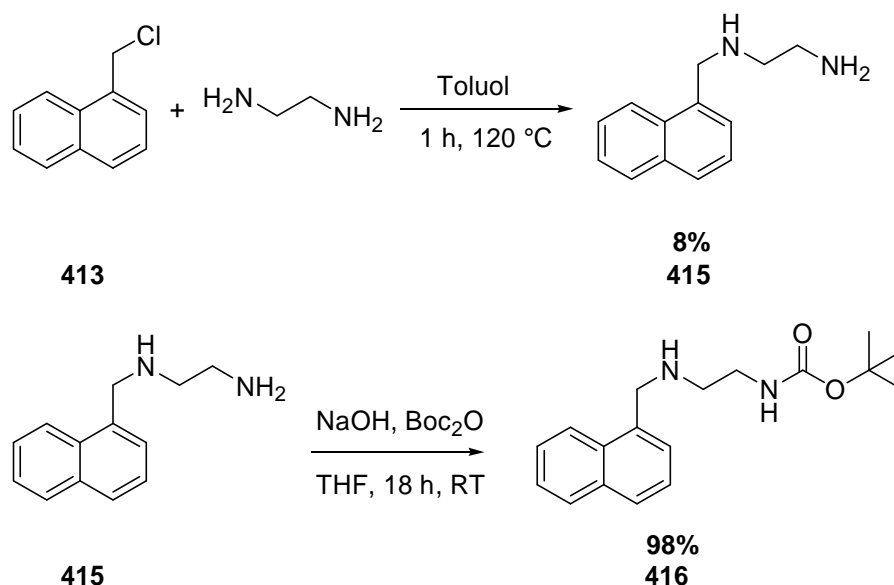


Abb. 256 Herstellung von (2-((Naphthalin-1-ylmethyl)amino)ethyl)-*N*-*tert*-butylcarbammat (**416**) durch Umsetzung von Naphthalin-Derivat **413** mit 1,2-Diaminoethan. Die Zwischenstufe **415** wird danach mono-selektiv mit Boc_2O geschützt.

In ähnlicher Weise wurde ein sekundäres Amin mit Dihydrochinolin-Partialstruktur hergestellt. Die Ausgangsverbindung, das *N*¹-(7-Chlor-4a,8a-dihydrochinolin-4-yl)-butan-1,4-diamin (**417**) durch Umsetzung von 4,7-Dichlorchinolin mit Butan-1,4-

diamin erhalten. Um die unsubstituierte Aminofunktion in **417** vor einem Angriff des Sulfonsäurechlorides **353** zu schützen, wurde das Dihydrochinolin-Derivate **417** ebenfalls mit Boc_2O zur Reaktion gebracht (Abb. 257).

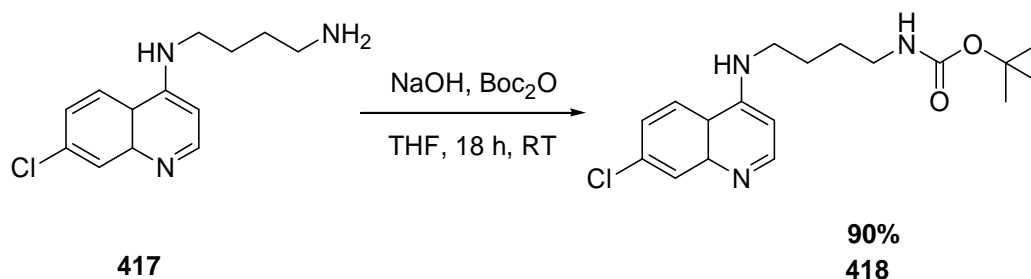


Abb. 257 Schutz der primären Aminogruppe durch Umsetzung mit Boc_2O .

Um disubstituierte Aminogruppen am Ende der Seitenkette zu erhalten, wurde für die Gewinnung dieser Kopfgruppen auf die gleiche Verfahrensweise wie bei der Gewinnung der entsprechenden Alkylderivate **408-410** zurückgegriffen. D.h. ein achtfacher Überschuss des Amins wird zusammen mit der Base K_2CO_3 vorlegt und danach langsam die in Toluol gelöste organische Halogenverbindung zugegeben (Abb. 258).

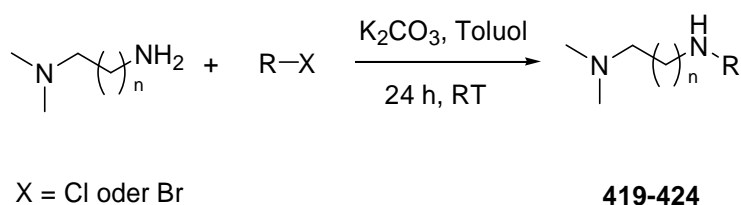
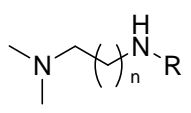


Abb. 258 Gewinnung der Kopfgruppen mit disubstituierter Aminofunktion am Kettenende.

Tab. 51 Erzielte Ausbeuten für die Amine 419-424.

					
Eintrag	R	n	x	Produkt	Ausbeute
1	Benzyl	1	Br	419	35%
2	Benzyl	2	Br	420	20%
3	1-Methylnaphthyl	1	Cl	421	32%
4	2-Methylnaphthyl	1	Br	422	44%
5	1-Methylnaphthyl	2	Cl	423	25%
6	2-Methylnaphthyl	2	Br	424	33%

Für die Synthese der *N*-Benzylaminoalkohole wurde nach einer Literaturvorschrift von Ali *et al.* Benzylbromid mit dem achtfachen Überschuss der entsprechenden Aminoalkohole zur Reaktion gebracht (Abb. 259).

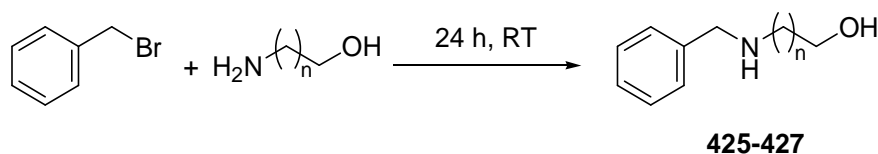


Abb. 259 Darstellung der *N*-Benzylaminoalkohole 425-427.

Tab. 52 Ausbeuten an *N*-Benzylaminoalkoholen 425-427.

Eintrag	n	Produkt	Ausbeute
1	1	425	58%
2	2	426	48%
3	3	427	30%

Die Synthese der *N*-Benzylaminoalkanamide sollte ursprünglich durch Umsetzung der entsprechenden Chloralkanamide mit Benzylamin erfolgen. Erste Versuche für die Umsetzung von 3-Chlorpropanamid und Benzylamin blieben erfolglos, da außer den Edukten keine weiteren Verbindungen isoliert werden konnten (Abb. 260).

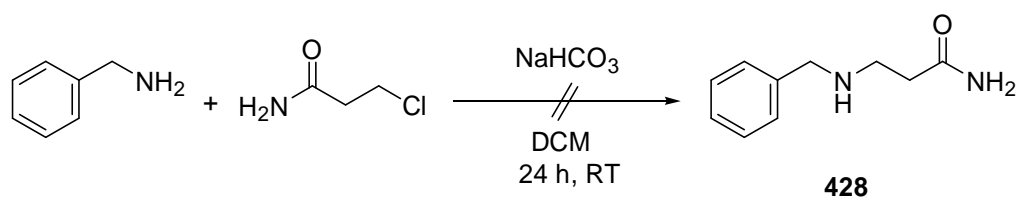


Abb. 260 Versuch zur Darstellung von *N*-Benzyl-3-aminopropionamid (**428**).

Da die Gewinnung von **428** auf dem in Abb. 260 gezeigten Wegen keinen Erfolg brachte, wurde analog einer Vorschrift von Chaudhuri *et al.*^[384] Acrylamid über eine Aza-Michael-Reaktion an Benzylamin addiert. Damit die Reaktion ablaufen kann, werden Wasser als Reaktionsmedium und katalytische Mengen Borsäure benötigt. Ein möglicher Mechanismus unter zweifacher Beteiligung von Wasser ist schema-

tisch in Abb. 261 gezeigt. Die Beteiligung der Borsäure an der Reaktion wird im Schema nicht dargestellt.

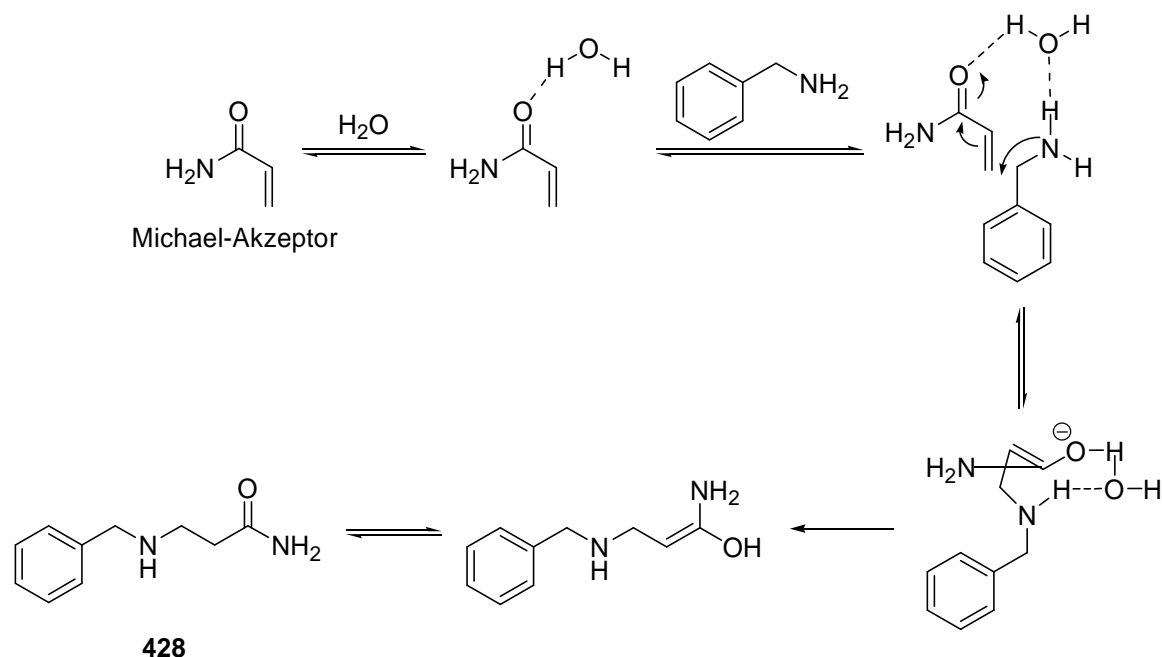


Abb. 261 Schematische Darstellung der Aza-Michael-Addition, welche die zweifache Beteiligung von Wasser am Reaktionsmechanismus zeigt.

Es wird vermutet, dass Wasser mit der Sauerstoffatom der Carbonylgruppe des α,β -ungesättigten Michael-Akzeptors unter Bildung von Wasserstoffbrücken interagiert. Dadurch erhöht sich der elektrophile Charakter des β -Kohlenstoffatoms, so dass der nukleophile Angriff des Amins erleichtert wird. Darüberhinaus steigert die gebildete Wasserstoffbrücke zwischen dem Sauerstoffatom von Wasser und dem Wasserstoffatom des Amins die Nukleophilie des angreifenden Stickstoffatoms. Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass Wasser sowohl das Amin wie auch das konjugierte Alken aktiviert und so die Reaktion entscheidend vorantreibt.

Wie aus der Abb. 261 ersichtlich, werden bei der Aza-Michael-Addition Amine mit einem elektronenarmen Alken zu β -Aminocarbonylverbindungen umgesetzt. Für gewöhnlich wird die Reaktion in Anwesenheit einer Säure oder Base durchgeführt. Die Aufgabe der im vorliegenden Fall verwendeten Borsäure ist die Protonierung des Carbonylsauerstoffs im Michael-Akzeptor, um so die positive Teilladung am Kohlenstoffatom in β -Position zusätzlich zu vergrößern und den nukleophilen Angriff von Benzylamin zu erleichtern. Der Vorteil dieser Reaktion ist, dass für ihren Ablauf weder ein Katalysator noch spezielle Co-Reagenzien benötigt werden. Die erhaltene

Ausbeute von 25% für Verbindung **428** lag nur 5% unter der in der Literatur angegebenen. Obwohl die in Abb. 260 gezeigte Reaktion für die Umsetzung von 3-Chlorpropion-amid mit Benzylamin kein Produkt lieferte, war das Konzept für die Reaktion von 2-Chloracetamid mit Benzylamin erfolgreich (Abb. 262).^[385]

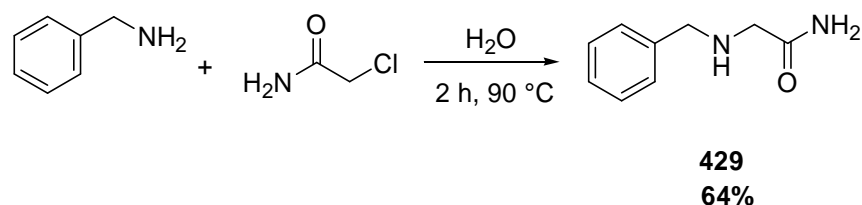


Abb. 262 **Synthese von *N*-Benzyl-2-aminoacetamid durch die Umsetzung von Benzylamin mit 2-Chloracetamid.**

Das für die spätere Umsetzung mit 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) gewünschte *N*-Benzyl-4-butanamid (**430**), war leider auf dem in Abb. 262 gezeigten Weg nicht darstellbar, da die entsprechende Vorstufe, das 4-Chlorbutyroamid, nicht kommerziell erhältlich war. Statt in einer mehrstufigen Synthese das 4-Chlorbutyroamid selber herzustellen, wurde stattdessen analog einer Vorschrift von Deller *et al.*^[386] 4-Chlorbutyronitril mit Benzylamin zur Reaktion gebracht (Abb. 263).

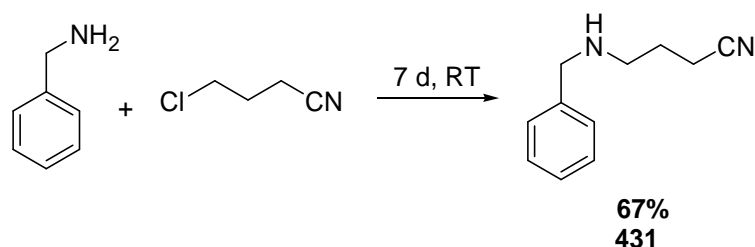


Abb. 263 **Reaktion von Benzylamin mit 4-Chlorbutyronitril zum 4-(Benzylamino)-butyronitril (431).**

Um die gewünschte Amidfunktion zu erhalten, sollte die Nitrilgruppe in **431** mit konzentrierter Salzsäure verseift werden. Trotz intensiver Variation der Reaktionsparameter (Zeit, Temperatur) sowie der beteiligten Säuren konnte die Verbindung **430** nicht erhalten werden (Abb. 264). Alternative Syntheserouten wurden im Rahmen der Doktorarbeit nicht mehr erprobt.

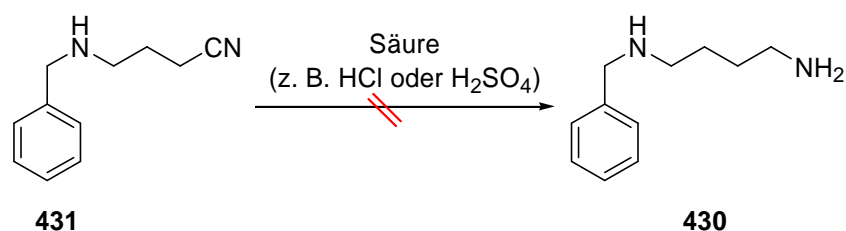


Abb. 264 Versuche die Nitrilfunktion in 431 zum Amid umzuwandeln.

Das synthetisierte Nitril **431** wurde dennoch zu späterem Zeitpunkt mit dem 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) zur Reaktion gebracht, um die Testserien zu vervollständigen.

7.7. Umsetzung der „Kopfgruppen“ mit 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid

Die so erhaltenen sekundären Amine **408-412** wurden unter Inertgasbedingungen mit 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) zu den entsprechend substituierten 4-Nitrobenzensulfonamiden umgesetzt. Die zugesetzte Base ist auch in diesem Fall wieder Triethylamin (Abb. 265).

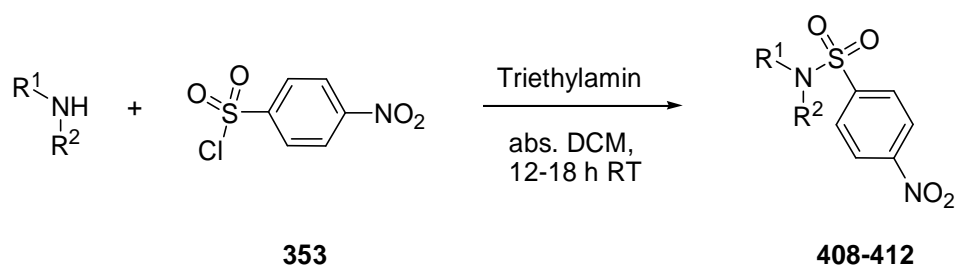


Abb. 265 Allgemeine Darstellung der *N*-Alkyl-*N*-benzyl-4-nitrobenzenesulfonamide 408-412.

Für die Synthese des doppelt benzyl-substituierten Derivates **435** wurde als sekundäres Amin das kommerziell erhältliche Dibenzylamin eingesetzt.

Tab. 53 Isolierte Ausbeuten für die Umsetzung von 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) mit den Alkylaminen 408-412.

Eintrag	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute
1	Benzyl	Propyl	432	71%
2	Benzyl	Butyl	433	66%
3	Benzyl	Hexyl	434	82%
4	Benzyl	Benzyl	435	70%
5	1-Methylnaphthyl	Propyl	436	76%
6	2-Methylnaphthyl	Propyl	437	82%

Vergleicht man die Ausbeuten in Tab. 41 mit denen in Tab. 53 stellt man fest, dass die Einführung einer aliphatischen Seitenketten zu durchweg höheren Ausbeuten bei der Umsetzung der Amine mit den Sulfonsäurechlorid **353** führte. Eine Erklärung hierfür ist, dass die Alkylketten die Elektronendichte am Stickstoffatom erhöhen und seine Nukleophilie steigern, wodurch die Bildung der Sulfonamidpartialstruktur vollständiger abläuft. Für die Fälle, in denen das Rohprodukt durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt wird, sorgt die im Vergleich zu den Sulfonamiden ohne Seitenketten erhöhte Polarität der Verbindungen dafür, dass das Produkt leichter und in höherer Ausbeute aus der Mutterlauge ausfällt.

Die Umsetzung der anderen „Kopfgruppen“ mit dem 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) erfolgte in analoger Weise zu Abb. 265.

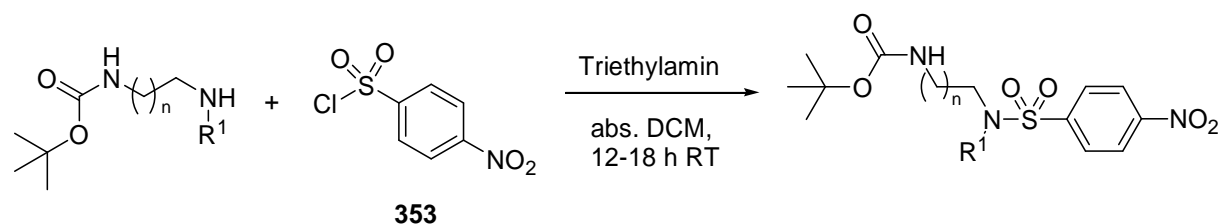
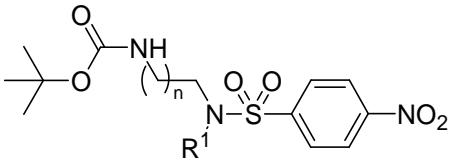


Abb. 266 Umsetzung der sekundären, boc-geschützten Amine 86-88, 416 und 418 mit Verbindung **353**.

Tab. 54 Isolierte Ausbeuten für die Umsetzung der sekundären, boc-geschützten Amine 86-88, 416 und 418 mit Verbindung 353.

				
R ₁	n	Produkt	Ausbeute	
Benzyl	1	438	75%	
Benzyl	2	439	90%	
Benzyl	3	440	66%	
1-Methylnaphthyl	1	441	67%	
7-Chlor-4a,8a-dihydrochinolyl	3	442	- ^a	

^aKeine Umsetzung zu beobachten.

Für die Verbindung **442** mit dem 7-Chlor-4a,8a-dihydrochinolyl-Rest blieb die Umsetzung mit dem Sulfonsäurechlorid **353** erfolglos. Wahrscheinlich spielt die unzureichende Nukleophilie des Amidinstickstoffes die entscheidende Rolle. Die Suche nach Reaktionsbedingungen, unter denen eine Umsetzung der Edukte **418** und **353** zu **442** erfolgreich verlaufen würde, konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.

Die Synthese von Derivaten mit zweifach methylysubstituierter Aminofunktion am Ende der Seitenkette erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie in Abb. 266. dargestellt.

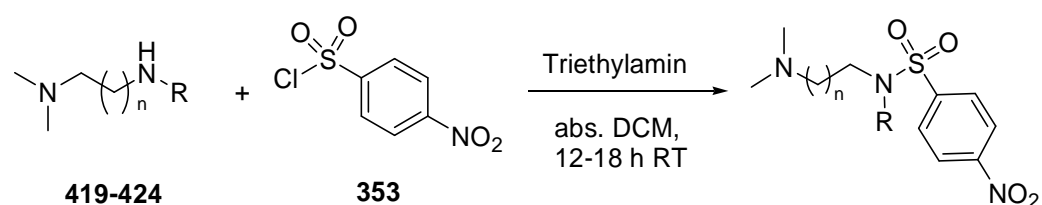
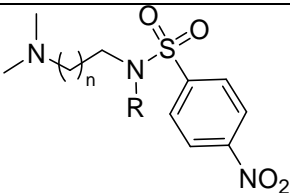


Abb. 267 Umsetzung der sekundären, dimethylierten Amine 419-424 mit Verbindung 353.

Tab. 55 Erzielte Ausbeuten für die Umsetzung der sekundären, dimethylierten Amine 419-424 mit Verbindung 353.

				
Eintrag	R	n	Produkt	Ausbeute
1	Benzyl	1	443	98%
2	Benzyl	2	444	79%
3	1-Methylnaphthyl	1	445	65%
4	1-Methylnaphthyl	2	446	37%
5	2-Methylnaphthyl	1	447	68%
6	2-Methylnaphthyl	2	448	76%

Die Sulfonamid-Derivate mit terminalen OH-Gruppen in der Seitenkette wurden ebenfalls unter Intertgasbedingungen in Anwesenheit von Triethylamin als Base aus den sekundären Aminen **425-427** hergestellt (Abb. 268).

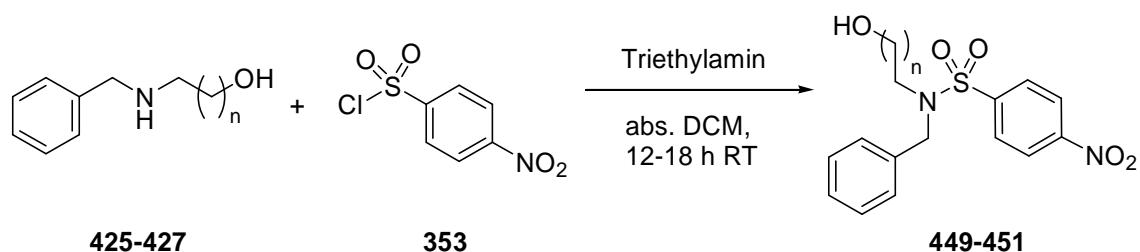
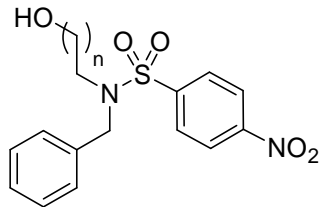


Abb. 268 Darstellung der *N*-Benzyl-*N*-hydroxyalkyl-4-nitrobenzenesulfonamide **449-451**.

Tab. 56 Erzielte Ausbeuten für die Verbindungen 449-451.

				
Eintrag	n	Produkt	Ausbeute	
1	1	449	56%	
2	2	450	82%	
3	3	451	42%	

Bei der Herstellung der Sulfonamid-Derivate **452-453** (Abb. 269) mit terminalen Amidgruppen sowie der Verbindung **454** (Abb. 270) mit Nitrilfunktion in der Seitenketten herrschten die gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Synthese der entsprechenden Derivate mit alkoholischer Endfunktion **449-451** (Abb. 269).

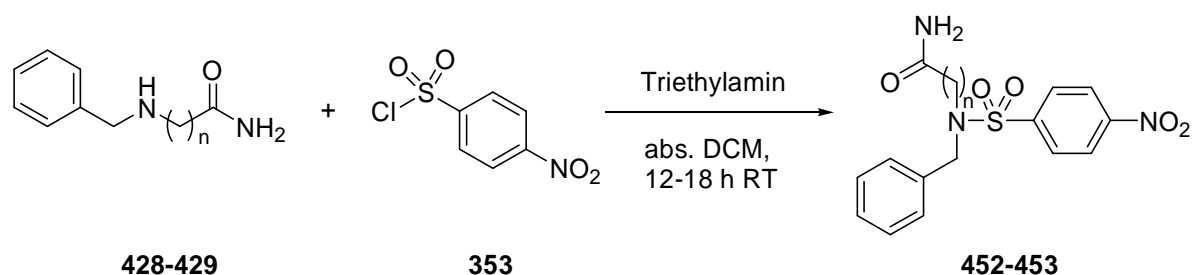
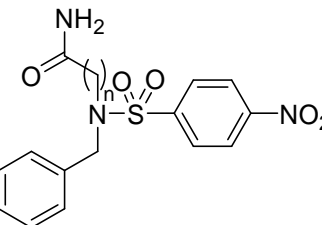


Abb. 269 Umsetzung der Amide 428 und 429 mit Sulfonsäurechlorid 353.

Tab. 57 Ausbeuten für die Sulfonamid-Derivate 452-453.

				
Eintrag	n	Produkt	Ausbeute	
1	1	452	36%	
2	2	453	32%	

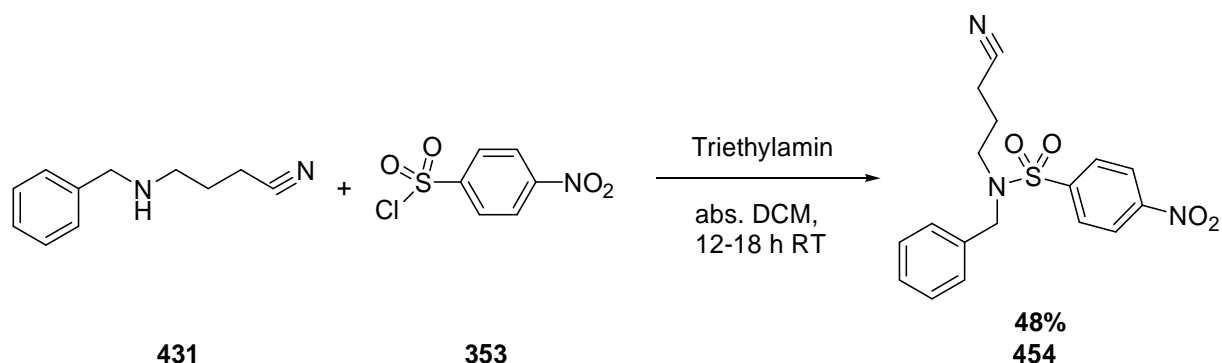


Abb. 270 Synthese des Nitrilderivates 454.

7.8. Umwandlung der Nitrofunktion in eine Aminofunktion

Im nächsten Schritt sollte die Nitrogruppe in den Verbindungen **432-454** in die entsprechende Aminofunktion umgewandelt werden. Das Reduktionsmittel der Wahl ist in den meisten Fällen Zinn(II)chlorid-Dihydrat (Abb. 271-274).

Bei den Nitroverbindungen **438-441**, die säurelabile Gruppen wie die Boc-Schutzgruppe enthalten, wurde statt Zinn(II)chlorid-Dihydrat auf das Reduktionssystem Zink/ NH_4Cl zurückgegriffen, bei dem die Reaktion unter neutralen Bedingungen stattfindet (Abb. 276).

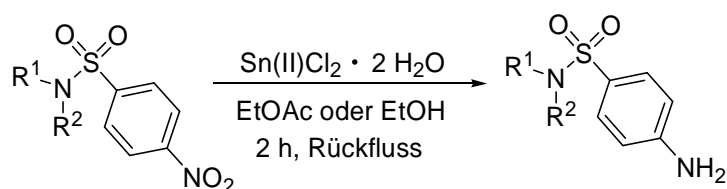


Abb. 271 Reduktion der Nitroverbindungen 432-437 in die entsprechenden Derivate mit Aminofunktion.

Tab. 58 Isolierte Ausbeuten für die Reduktion der Nitroverbindungen 432-437.

Eintrag	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute
1	Benzyl	Propyl	455	91%
2	Benzyl	Butyl	456	88%
3	Benzyl	Hexyl	457	88%
4	Benzyl	Benzyl	458	96%
5	1-Methylnaphthyl	Propyl	459	88%
6	2-Methylnaphthyl	Propyl	460	86%

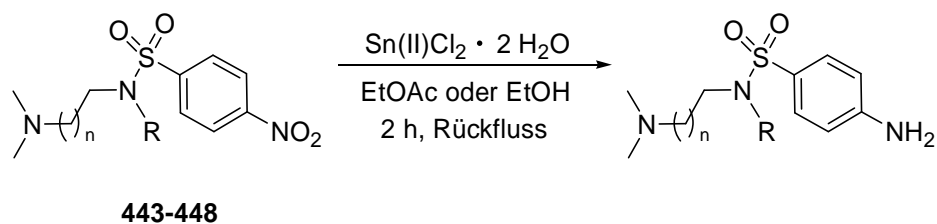


Abb. 272 Reduktion der Nitroverbindungen mit dimethyl-substituierten Aminofunktionen in der Seitenkette 443-448.

Tab. 59 Isolierte Ausbeuten für Reduktion der Nitroverbindungen 443-448.

Eintrag	R ₁	n	Produkt	Ausbeute
1	Benzyl	1	461	86%
2	Benzyl	2	462	50%
3	1-Methylnaphthyl	1	463	52%
4	1-Methylnaphthyl	2	464	55%
5	2-Methylnaphthyl	1	465	94%
6	2-Methylnaphthyl	2	466	38%

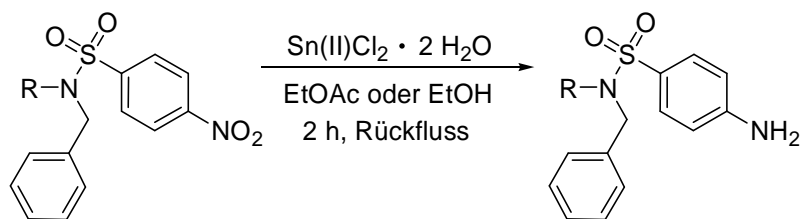
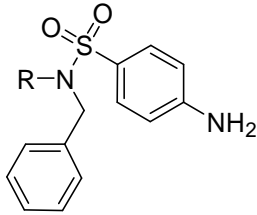
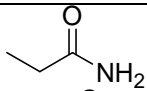
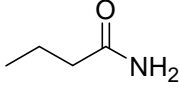
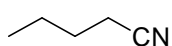


Abb. 273 Reduktion der Sulfonamid-Derivate 428-429 und 431 mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat.

Tab. 60 Isolierte Ausbeuten für die Reduktion der Sulfonamid-Derivate 428-429 und 431.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1		467	27%
2		468	25%
3		469	89%

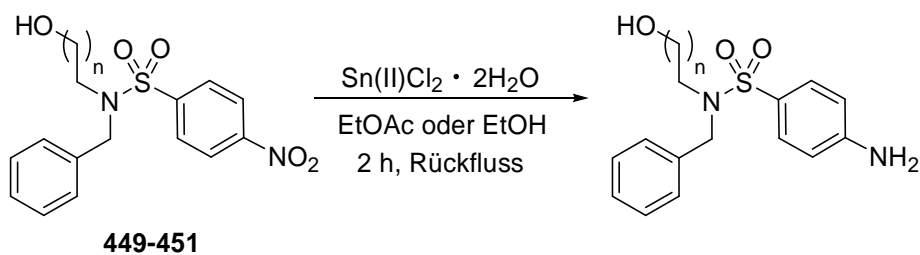
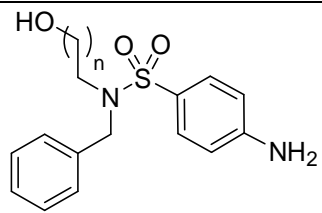


Abb. 274 Reduktion der Sulfonamid-Derivate 449-451 mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat.

Tab. 61 Erhaltenen Ausbeuten für die Reduktion der Sulfonamid-Derivate 449-451.

			
Eintrag	n	Produkt	Ausbeute
1	1	470	91%
2	2	471	37%
3	3	472	61%

Bei der Umwandlung der Nitrofunktion in **471** mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat in die entsprechende Aminogruppe wurde in ersten Versuchen EtOAc als Lösungsmittel eingesetzt. Unter den stark sauren Bedingungen der Reduktionsreaktion wurde eine teilweise Acetylierung der Hydroxylfunktion beobachtet. Bei dieser Reaktion wurde so dass das gewünschte Reaktionsprodukt **471** und das acetylierte Nebenprodukt **473** etwa im Verhältnis 1:1 gebildet wurden (Abb. 275).

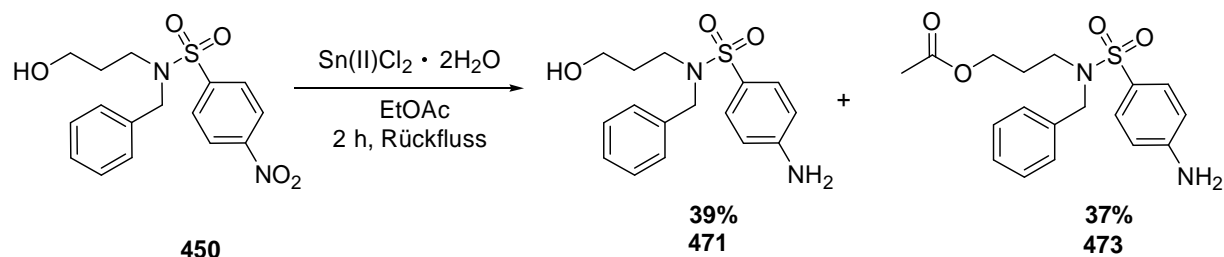


Abb. 275 Auftretende Nebenreaktion bei der Reduktion von **471** mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat bei Verwendung des Lösungsmittels EtOAc.

Dieselbe Reaktion wurde auch für die Verbindungen **471** und **473** beobachtet, jedoch wurden die acetylierten Zwischenstufen nicht aus dem Rohproduktgemisch isoliert.

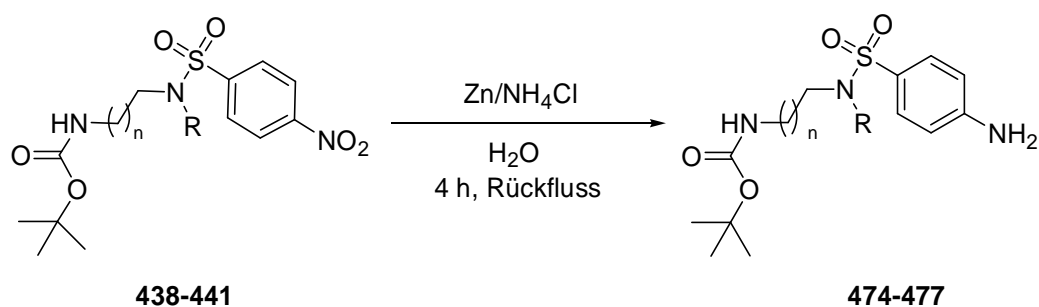
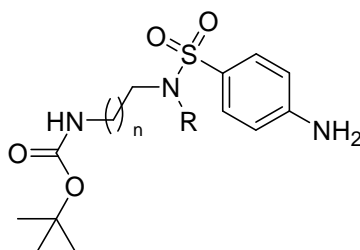


Abb. 276 Umwandlung der Nitrofunktion in 438-441 in die unsubstituierte Aminogruppe mit dem Reduktionssystem Zn/NH₄Cl.

Tab. 62 Erzielte Ausbeuten für die Reduktion mit Zn/NH₄Cl von 438-441.



Eintrag	R	n	Produkt	Ausbeute
1	Benzyl	1	474	75%
2	Benzyl	2	475	91%
3	Benzyl	3	476	99%
4	1-Methylnaphthyl	1	477	37%

7.9. Kupplung der aminischen Zwischenstufen mit den „Metallankern“

Im Anschluß wurden die Amine **455-477** mittels reduktiver Aminierung mit 4-((5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzonitril (**350**) umgesetzt. Die Reaktionen wurden alle mit 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel und NaBH(OAc)₃ als Hydridquelle durchgeführt (Abb. 277).

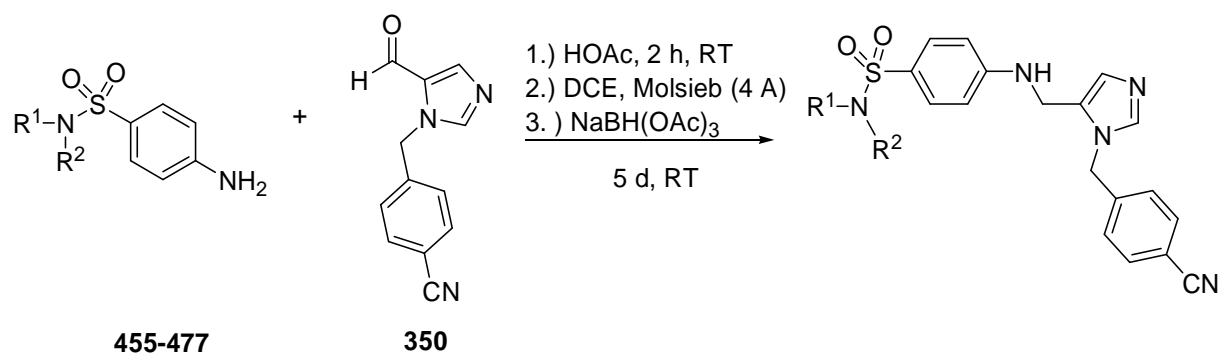
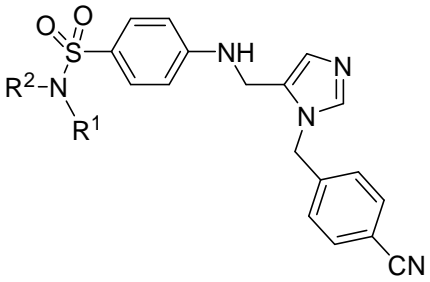
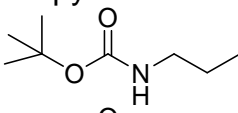
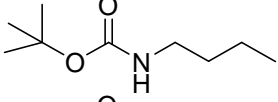
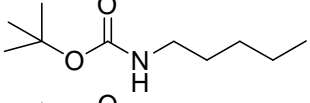
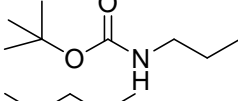
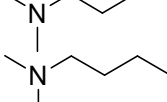
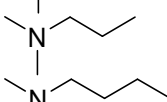
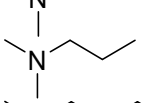
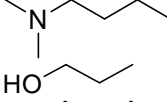
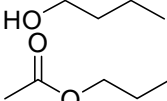
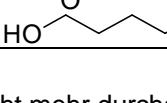
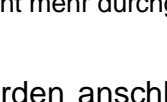
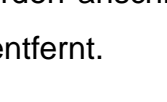




Abb. 277 Allgemeine Reaktionsgleichung für die Umsetzung von 455-477 mit 4-(5-Formyl-imidazol-1-ylmethyl)benzonitril (350).

Tab. 63 Erhaltene Ausbeuten für die Kupplung von 455-477 mit dem Aldehyd 350.

				
Eintrag	R ₁	R ₂	Produkt	Ausbeute
1	Benzyl	Propyl	478	45%
2	Benzyl	Butyl	479	15%
3	Benzyl	Hexyl	480	49%
4	Benzyl	Benzyl	481	10%
5	1-Methylnaphthyl	Propyl	482	29%
6	2-Methylnaphthyl	Propyl	483	12%
7	Benzyl		484	38%
8	Benzyl		485	58%
9	Benzyl		486	66%
10	1-Methylnaphthyl		487	- ^a
11	Benzyl		488	37%
12	Benzyl		489	12%
13	1-Methylnaphthyl		490	- ^a
14	1-Methylnaphthyl		491	- ^a
15	2-Methylnaphthyl		492	- ^a
16	2-Methylnaphthyl		493	- ^a
17	Benzyl		494	58%
18	Benzyl		495	8%
19	Benzyl		496	21%
20	Benzyl		497	15%

^aKupplung im Rahmen der Doktorarbeit nicht mehr durchgeführt.

Bei den Verbindungen **484-486** wurden anschließend noch die Boc-Schutzgruppen mit einer 4N HCl/Dioxan-Mischung entfernt.

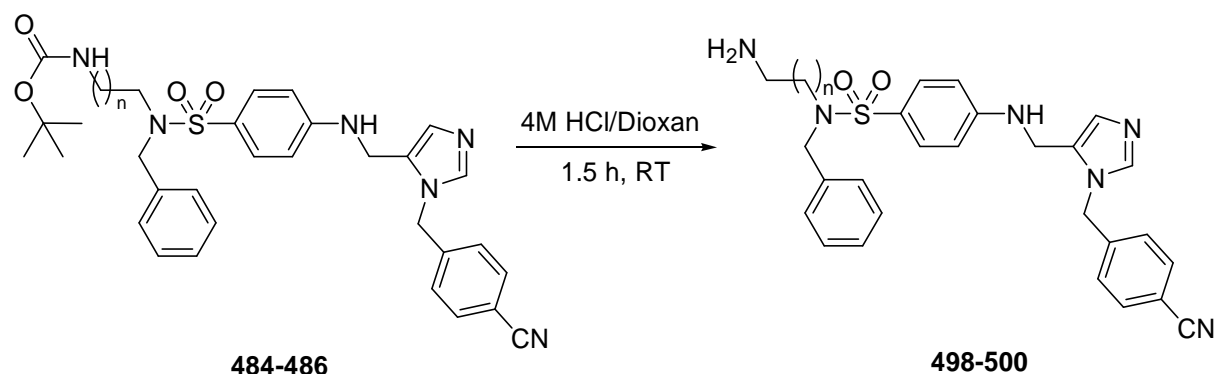


Abb. 278 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in 481-483 durch Umsetzung mit 4N HCl/Dioxan-Lsg.

Tab. 64 Ausbeuten für Verbindungen 498-500 nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe.

Eintrag	n	Produkt	Ausbeute
1	1	498	63%
2	2	499	68%
3	3	500	66%

Beim Versuch Derivate **501-502** mit terminaler Amidgruppe zu erhalten, konnte trotz zahlreicher Variationen der Reaktionsparameter (Zeit, Temperatur) und sowie der Austausch des Hydrid donors $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ gegen $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ oder NaBH_4 die gewünschten Produkte nicht isoliert werden (Abb. 278). Eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.

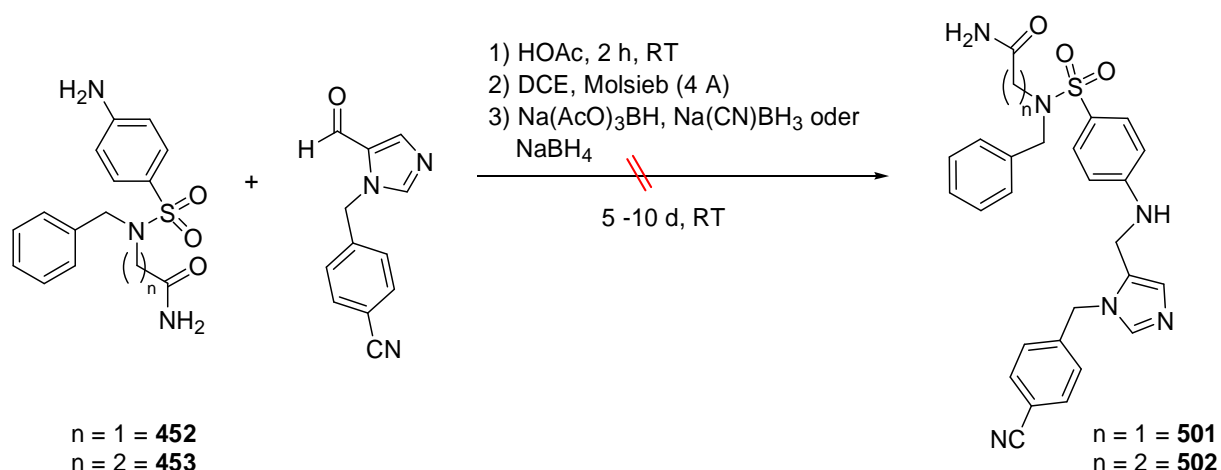


Abb. 279 Versuche zur Kupplung von Verbindung 452 und 453 mit dem Aldehyd 350.

Für das 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(3-cyanpropyl)benzenesulfonamid **503** hingegen war die reduktive Aminierung mit dem 4-(5-Formylimidazol-1-ylmethyl)benzonitril erfolgreich. Die gewünschte Endstufe **503** wurde in 32%iger Ausbeute erhalten (Abb. 280).

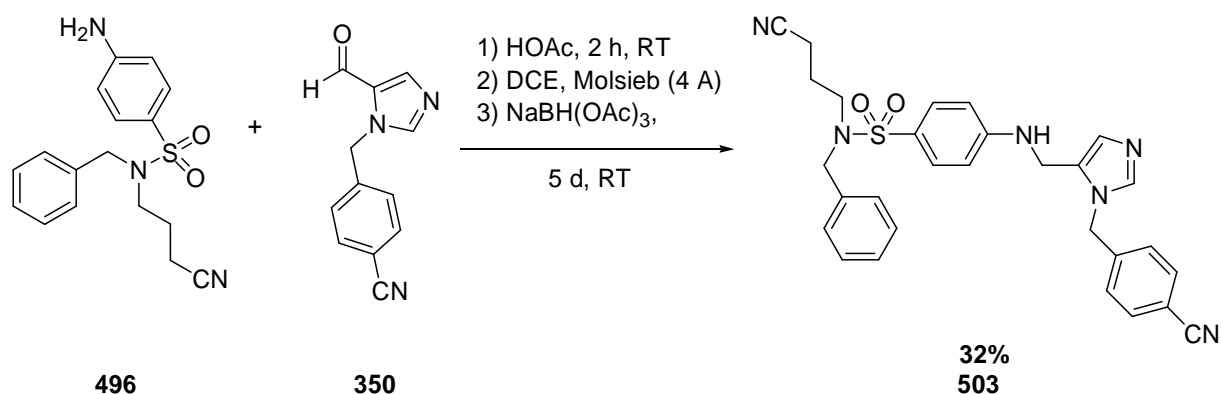


Abb. 280 Reduktive Aminierung von Verbindung 496 und Aldehyd 350.

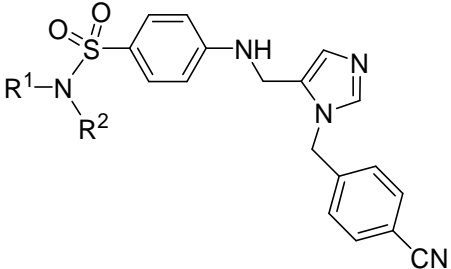
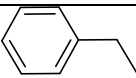
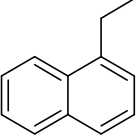
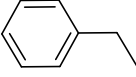
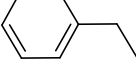
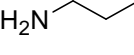
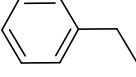
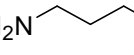
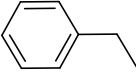
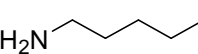
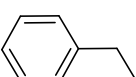
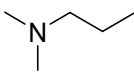
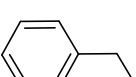
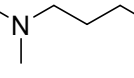
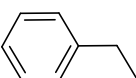
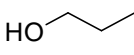
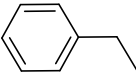
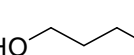
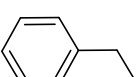
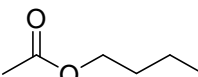
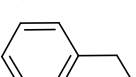
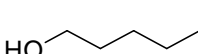
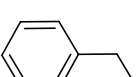
Für Verbindung **503** liegen bis dato ebenfalls keine Testergebnisse für ihre Aktivität gegen *P. falciparum* vor.

7.10. Testergebnisse

Von den synthetisierten Verbindungen mit polaren Seitenketten wurden bis dato nur wenige Testergebnisse bezüglich ihrer Aktivität im Wachstumsassay für *P. falciparum*

rum erhalten werden. Die bereits erhaltenen IC_{50} -Werte sind im Folgenden aufgeführt (Tab. 64).

Tab. 65 Die gemessenen IC_{50} -Werte aus dem 96 h-Wachstumsassay.

				
Eintrag	R ¹	R ²	Produkt	$IC_{50}/96\text{ h } [\mu\text{M}]$
1	Propyl		478	1.51
2	Propyl		482	0.43
3	Butyl		479	2.55
4	Hexyl		480	5.79
5			498	4.06
6			499	8.46
7			500	3.06
8			488	2.49
9			489	0.25
10			494	2.51
11			495	6.77
12			496	1.05
13			497	0.27

Vergleicht man die Sulfonamid-Derivate **478-480** mit aliphatischen Seitenketten und Benzyl als Substituent miteinander, so lässt sich beobachten, dass die IC_{50} -Werte mit steigender Kettenlänge schlechter werden. Da für keine der Derivate mit aliphatischen Seitenketten Docking-Studien durchgeführt wurden, lässt sich nicht eindeutig sagen, ob sie mit dem polaren Bereich der Substratbindetasche wechselwirken oder ob sie nur ungünstige entropische Beiträge liefern.

Innerhalb der Reihe mit terminaler Aminofunktion **498-500** lässt sich kein einheitlicher Trend erkennen. Das Derivat mit dem Aminoethyl-Strukturelement **498** zeigte mit $4.06 \mu M$ eine zweifach höhere Aktivität als die Verbindung **499** mit der Aminopropyl-Seitenkette. Bei der Substanz mit der Aminobutyl-Partialstruktur **500** zeigte sich der niedrigste IC_{50} -Wert der Serie mit $3.06 \mu M$. Es lässt sich für diesen Fall vermuten, dass die längste Seitenkette wahrscheinlich die polare Region am besten adressiert und verhältnismäßig gute Wechselwirkungen auszubilden scheint. Allerdings lässt sich damit nicht eindeutig erklären, warum die inhibitorische Aktivität für das Aminopropyl-Derivat **499** um den Faktor zwei vermindert ist.

Bei den Derivaten **488-489** mit den terminalen, zweifach methylysubstituierten Aminogruppen liegt der IC_{50} für das Derivat mit Dimethylaminoethyl-Partialstruktur **488** um den Faktor 10 höher als für das entsprechende Molekül **489** mit Dimethylaminopropyl-Strukturelement. Da die entsprechende Endstufe mit der um einen Kohlenstoff verlängerten Einheit fehlt und außerdem keine Docking-Studien vorhanden sind, lassen sich anhand der Meßergebnisse keine aussagekräftigen Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten.

Ähnlich wie bei den Verbindung **488-489** zeigt sich bei den Seitenketten mit Hydroxylgruppen der schlechteste IC_{50} für das Derivat **495** mit der Propylkette ($IC_{50} = 6.77 \mu M$). Da die Verbindung mit der Acetylgruppe **496** bei gleicher Kettenlänge deutliche bessere IC_{50} -Werte lieferte, kann vermutet werden, dass die Seitenketten mit drei Einheiten nur unzureichend in den polaren Bereich hineinragen und wahrscheinlich eher in den Kontakt mit einer hydrophobe Region treten, wodurch sich ungünstige Wechselwirkungen für die polaren OH-Gruppen ergeben. Bei dem Derivat **497** mit 4-Butanol-Rest decken sich die erwarteten Werte mit den gemessenen Daten ($IC_{50} = 0.27 \mu M$), in dem Maße, dass die Aktivität um das 25-fache höher ist als für das 3-Propanolyl-Derivat **495** ($IC_{50} = 6.77 \mu M$) bzw. um das 10-fache besser wie bei dem 2-Ethanolyl-Derivat **494** ($IC_{50} = 2.51 \mu M$).

7.11. „Verzweigte“ Sulfonamid-Derivate

Um in der Substratbindetasche eine sogenannte lipophile Region zu adressieren, wurden die sogenannten „verzweigten“ Sulfonamid-Derivate synthetisiert. Eine vereinfachte schematische Darstellung der räumlichen Orientierung eines Liganden, der sich strukturell von der Ausgangsverbindung **335** ableitet, im aktiven Zentrum der Farnesyltransferase von *P. falciparum* zeigt die nachfolgende Abbildung.

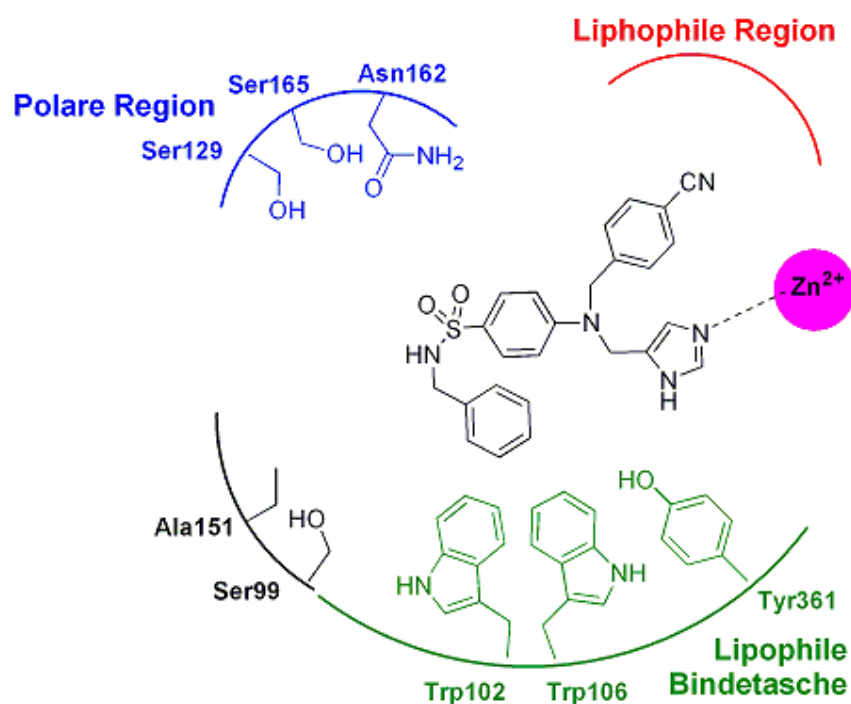


Abb. 281 Vereinfachte schematische Darstellung eines „verzweigten“ Farnesyltransferase-Inhibitors in der Substratbindetasche der humanen Tyrosinase.

Wie in Abb. 281 gezeigt, soll die Benzonitril-Partialstruktur eine lipophile Region in der Bindetasche [rot markiert] adressieren. Das tertiäre Stickstoffatom des Imidazolyl-Restes soll auch für diese Derivate an das Zinkion koordinieren. Das Stickstoffatom des Sulfonamid-Strukturelementes soll für diese Derivate zuerst einfach substituiert werden. Als Substituenten waren für erste Versuche aromatische Systeme vorgesehen, die bereits bei den zuvor synthetisierten Sulfonamid-Derivate ohne Seitenkette Verwendung gefunden haben. Die etablierten Syntheseroute wurden dahin abgeändert, dass die durch Reduktion aus der Nitrogruppe entstandene Aminofunktion nicht mit dem (5-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzonitril-Rest, sondern statt-

dessen zuerst mit 4-(Brommethyl)benzonitril (**345**) in einer nukleophilen Substitutionsreaktion umgesetzt werden sollte (Abb. 282).

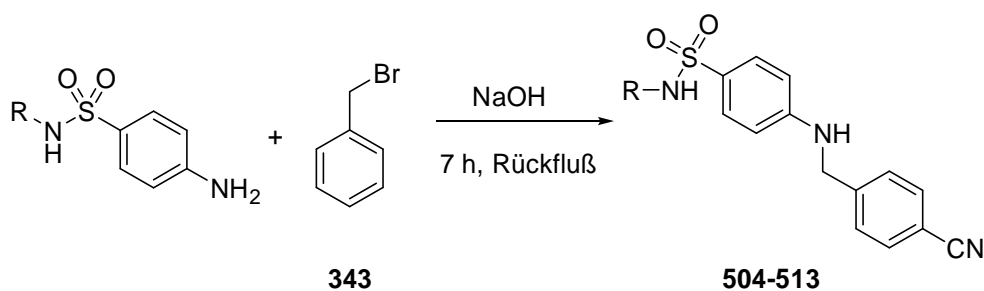
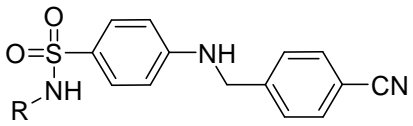
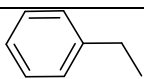
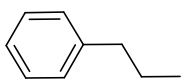
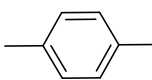
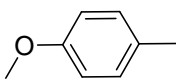
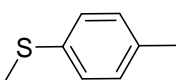
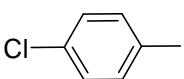
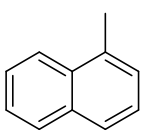
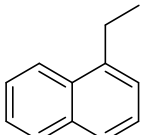
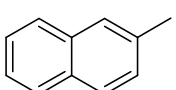
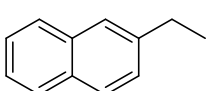


Abb. 282 Allgemeine Reaktionsgleichung für die Umsetzung von Sulfonamid-Derivaten mit 4-(Brommethyl)benzonitril (**343**).

Tab. 66 Erzielte Ausbeuten für die Umsetzung mit 4-(Brommethyl)benzonitril (**343**).

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1		504	80%
2		505	72%
3		506	85%
4		507	88%
5		508	88%
6		509	66%
7		510	94%
8		511	75%
9		512	79%
10		513	46%

Anschließend sollte Imidazol-4(5)carbaldehyd (**343**) als Metallanker mittels reduktiver Aminierung an die Zwischenstufen **504-513** eingeführt werden (Abb. 283).

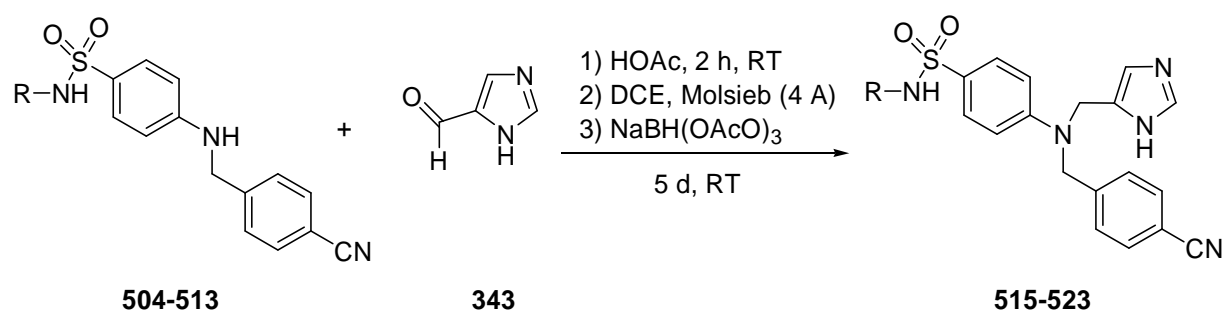
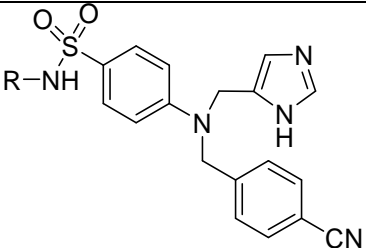
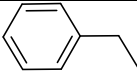
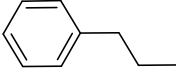
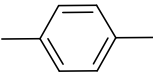
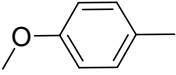
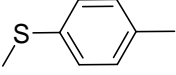
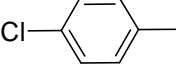
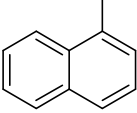
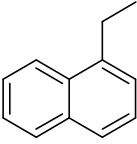
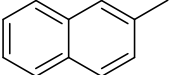
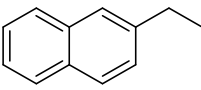


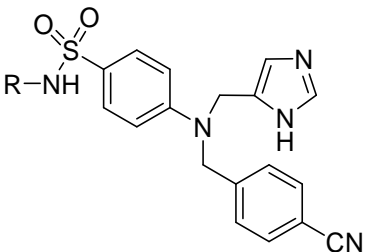
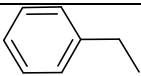
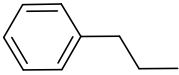
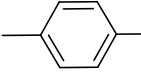
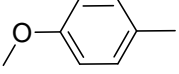
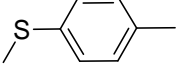
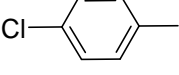
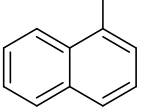
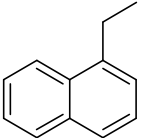
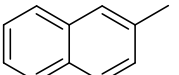
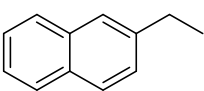
Abb. 283 Umsetzung von Aldehyd **343** mit den Verbindungen **504-513** mittels reduktiver Aminierung.

Tab. 67 Isolierte Ausbeuten für die reduktive Aminierung von Aldehyd 343 mit 504-513.

			
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1		514	63%
2		515	37%
3		516	84%
4		517	89%
5		518	77%
6		519	60%
7		520	71%
8		521	76%
9		522	64%
10		523	77%

Die vollständige Testung der in Tab. 66 aufgeführten „verzweigten“ Sulfonamid-Derivate **514-523** ist noch nicht abgeschlossen. Die bereits erhaltenen Ergebnisse aus dem 96 h Wachstumsassay sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (Tab. 68).

Tab. 68 Testergebnisse für die Verbindungen 514-523 gegen Kulturen des Malaria-Erregers *P. falciparum*.

			
Eintrag	R	Produkt	IC ₅₀ /96 h [μM]
1		514	0.28
2		515	0.28
3		516	0.28
4		517	0.26
5		518	0.23
6		519	25.7
7		520	0.12
8		521	0.24
9		522	- ^a
10		523	2.81

^aTestung noch ausstehend.

Vergleicht man die ersten sechs Verbindungen **514-519** aus Tab. 68 miteinander, so stellt man fest, dass sie sich bezüglich ihrer Hemmwirkung an *P. falciparum* nahezu äquipotent verhalten. Für die Substanzen mit unsubstituierten Phenylringen **514** und **515** scheint der Abstand zwischen Substituent und Amidstickstoff keinen Einfluss auf

die Aktivität gegen die Parasiten zu nehmen, da in beiden Fällen ein IC_{50} -Wert von $0.28 \mu M$ gemessen wird. Die Einführung eine Methylgruppe in den Phenylring bei Derivat **516** beeinflusst die Hemmwirkung ebenfalls nicht, da erneut ein IC_{50} -Wert von $0.28 \mu M$ gemessen wurde. Die Einführung bei **517** und **518** von Substituenten mit +M-Effekt verringert den IC_{50} nur sehr gering, wobei der für die Verbindung **517** mit dem *p*-Methoxybenzen-Rest mit $IC_{50} = 0.26 \mu M$ nur wenig über dem Wert für die Substanz **518** mit dem 4-Methylsulfanylbenzen-Substituent liegt ($IC_{50} = 0.23 \mu M$). Da für diese sechs Verbindungen keine Docking-Untersuchungen durchgeführt wurden, lässt sich nicht eindeutig begründen, warum die Substitution der aromatischen Reste oder der unterschiedlicher Abstand des Phenylringes zum Stickstoffatom der Sulfonamid-Partialstruktur ähnliche IC_{50} -Werte lieferten. Anscheinend adressieren alle diese Substituenten eine lipophile Region, in der möglicherweise die Ausbildung von π - π -Wechselwirkung eine entscheidender Rolle spielt als die Interaktionen der Methyl-, Methoxy- oder Methylsulfanyl-Gruppe mit den Aminosäure-Seitenketten der Bindetasche. Wobei ungeklärt ist, ob diese drei funktionellen Gruppen überhaupt eine entscheidende Wechselwirkung mit der Substratbindetasche eingehen.

Die Einführung von Chlor als Substituent mit +M-Effekt verringert bei **519** hingegen die Wirkung der Substanz ($IC_{50} = 25.7 \mu M$) im Vergleich zum Benzylderivat **514** ($IC_{50} = 0.28 \mu M$) um den Faktor 90. Ob elektronische Einflüsse oder sterische Aspekte für diese Beobachtung verantwortlich sind, lässt sich nicht eindeutig belegen.

Für die Naphthyl-Derivate **520** und **521**, die in 1-Position mit dem Sulfonamidstickstoff verknüpft sind, werden in der Testserie die besten IC_{50} -Werte erhalten. Dabei ist auffällig, dass in diesem Fall eine Vergrößerung des Abstandes zwischen dem Naphthyl-Rest und dem amidischen Stickstoffatom um ein Kohlenstoffatom den IC_{50} -Wert um das 2-fache vergrößert ($IC_{50} = 0.24 \mu M$ für **521**). In Konvergenz mit den vorherigen Beobachten, scheint sich hier erneut die Theorie zu bestätigen, dass die aromatischen Substituenten eine hydrophobe Region adressieren, in der lipophile oder ausgedehnte π - π -Wechselwirkungen stattfinden könnten. Da die beiden Bicyklen in **520** und **521** eine große Kontaktfläche für derartige Interaktionen bieten, hat dies eine hohe Affinität der Liganden an das Enzym zur Folge, was sich in den verhältnismäßig niedrigen IC_{50} -Werten widerspiegelt. Als Wechselwirkungspartner kommen für **520** und **521** in diesem Fall der Indoylrest von Trp102 und Trp106 in Frage. Ob der Phenylring von Tyr361 ebenfalls adressiert wird, lässt sich ohne weiterführende Untersuchungen nicht mit Sicherheit sagen. Warum die Verbindung **521** mit ihrem

Naphtalin-1-ylmethyl-Rest bei den „verzweigten“ Sulfonamid-Derivaten einen um den Faktor 4 schlechteren IC_{50} zeigt als für das entsprechende Derivat **389** mit Benzonitrilimidazolyl-Rest mag eventuell auch damit zusammenhängen, dass das in Verbindung **389** ausgedehnte π -Stacking mit dem zentralen, aromatischen Baustein aufgrund unterschiedlicher räumlicher Orientierung bei dem Ligand **521** nicht mehr stattfindet bzw. nicht mehr in dem gleichen Ausmaß wie bei Verbindung **389**. Ähnliche Gründe könnten auch dafür sorgen, dass die Verbindung **523** mit dem Naphthyl-Rest, der in 2-Position an den Sulfonamidstickstoff gebunden ist, sich mit einem IC_{50} -Wert von 2.81 μM deutlich weniger aktiv gegen die Malaria-Erreger zeigte als sein Strukturanalagon **391**.

8. Zusammenfassung und Ausblick

8.1. Zusammenfassung

Die Malaria ist eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten der Menschheit. Der Überträger der Krankheit ist die weibliche *Anopheles*-Mücke, während die Erreger *Protozoen* der Gattung *Plasmodium* sind. Von den bekannten *Plasmodien*-Arten sind vier Malariaparasiten des Menschen: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae*.

Die vermehrt auftretende Resistenz bei *P. falciparum* und z. T. bei *P. vivax* gegenüber den gebräuchlichen Malariamedikamenten zeigt, dass es dringend notwendig ist, neue Malariatherapeutika zu entwickeln. In diesem Zusammenhang wurde, nach der Entdeckung und dem Nachweis von Proteinprenylierung in *P. falciparum*, das Enzym Farnesyltransferase (FTase) als neues Target für die Entwicklung antiparasitäre Wirkstoffe etabliert. Die Farnesyltransferase katalysiert den ersten und entscheidenden Schritt in der posttranslationalen Modifikation vieler Proteine. Erst die Übertragung eines Farnesylrestes und nachfolgende Modifikationsschritte ermöglichen die Verankerung von Proteinen in Zellmembranen, wo sie ihre eigentliche Funktion in der intrazellulären Signal-Transduktion ausüben können.

Im Arbeitskreis Schlitzer wurden bereits eine Vielzahl Benzophenon-basierter FTI's entwickelt, die die Struktur der natürlichen Substrate, Tetrapeptide mit CaaX-Sequenz, nachahmen. Da die Substanzen mit Benzophenon-Partialstruktur mehrere funktionelle Gruppen enthalten, die als nicht „drug like“ gesehen werden, sollte eine neue Inhibitor-Klasse etabliert werden, die ähnlich Bereiche der Bindetasche adressiert, sich aber strukturell deutlich von den Benzophenon-Derivaten unterscheidet. Die mögliche räumliche Orientierung von Verbindung **335** in der Substratbindetasche der PfFTase wurde wie folgt angenommen (Abb. 284).

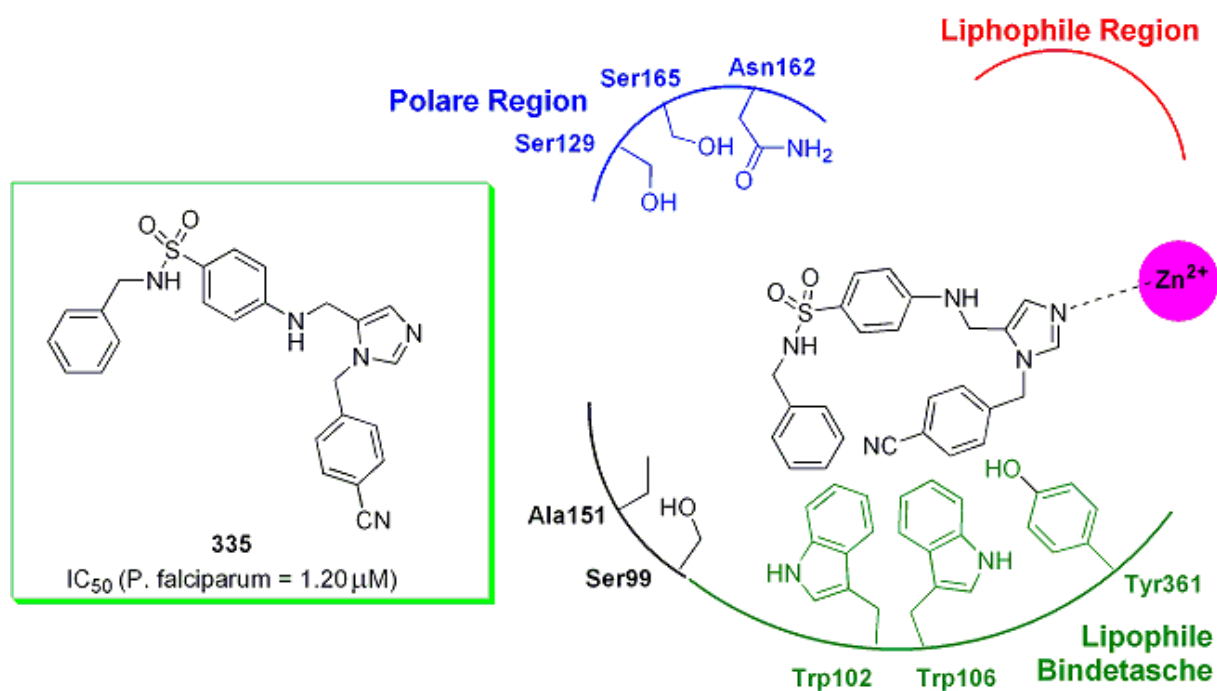


Abb. 284 Struktur der Ausgangsverbindung **335** und einer ihrer möglichen Bindungsmodi innerhalb des aktiven Zentrums von *P. falciparum*.

Die erste Aufgabe im Rahmen dieser Arbeit bestand in der Weiterentwicklung der Ausgangsverbindung **335** sowie in der Ergänzung einer bereits begonnenen Serie von FTI's mit Sulfonamid-Partialstruktur. Im Zuge der Strukturoptimierung sollte der Benzyl-Rest in **335** gegen andere Substituenten ausgetauscht werden, um die Wechselwirkungen mit der lipophilen Bindetasche (Abb. 284) im aktiven Zentrum der FTase von *P. falciparum* (PfFTase) zu optimieren. Der Austausch des Benzyl-Restes gegen 1-Methylnaphthyl als Substituent verbessert die Wirksamkeit gegen kultivierte Parasiten des FCBR-Stammes um den Faktor 20 und lieferte damit das wirksamste Derivat **389** (Schi-19003) ($IC_{50} = 60 \text{ nM}$) dieser Verbindungsserie (Abb. 285).

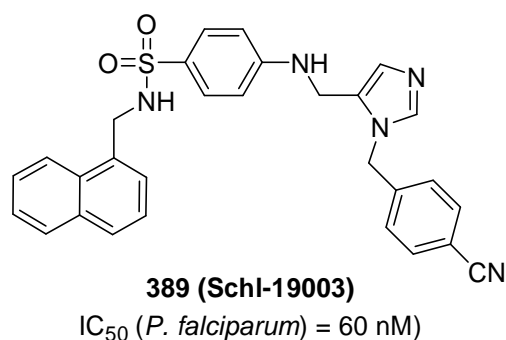


Abb. 285 Struktur des PfFTase-Inhibitors **389**, der *in vitro* gegen *P. falciparum*-Parasiten einen IC_{50} von 60 nM zeigte.

Nachträglich durchgeführte Docking-Studien ergaben zwei sinnvoll erscheinende Lösungen für die Verbindung **389** in der Bindetasche der *Pf*FTase.

Im Zuge der Optimierung von **335** sollten neben dem Austausch des Benzylrestes gegen andere aromatische Systeme außerdem noch Seitenketten eingeführt werden, die am Ende eine funktionelle Gruppe mit polarem und/oder basischem Charakter tragen. Nachfolgend ist der postulierte Bindungsmodus eines allgemeinen Vertreters der neuen Sulfonamid-Derivate im aktiven Zentrum der *Pf*FTase gezeigt. Docking-Untersuchungen wurden für diesen Fall bis jetzt noch nicht durchgeführt (Abb. 286).

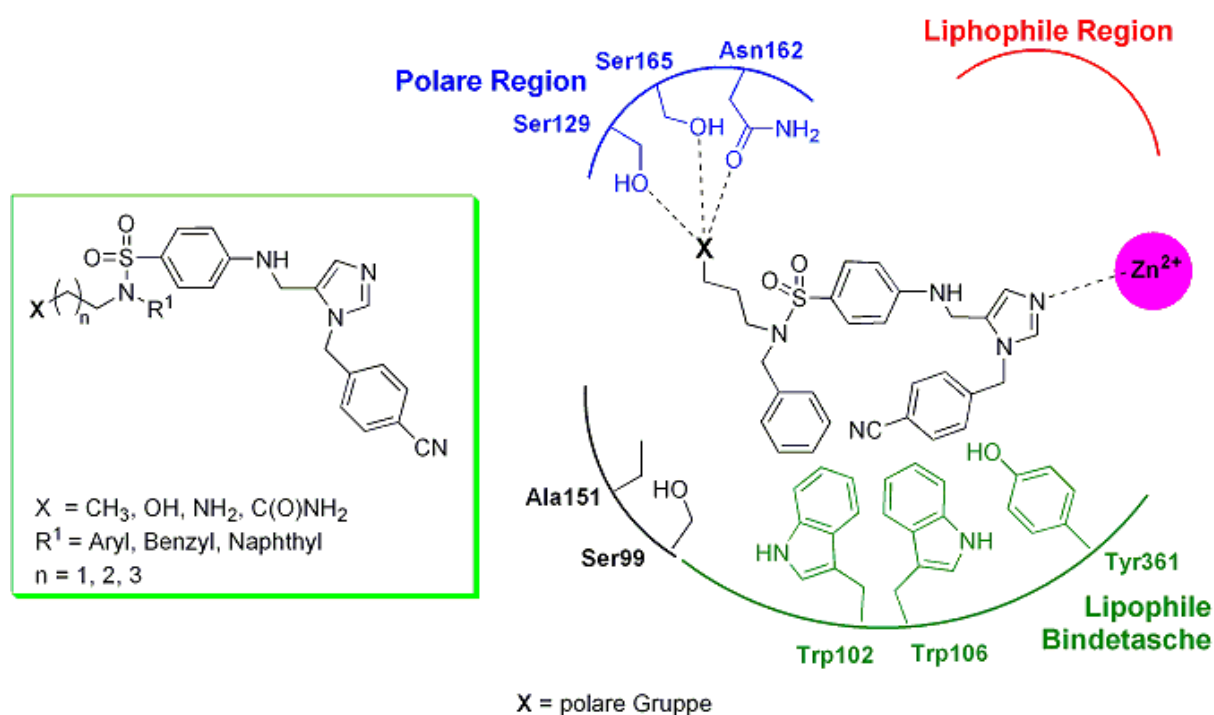


Abb. 286 Allgemeine Struktur der neuen Inhibitorgeneration sowie eine potentielle Lage eines ausgewählten Vertreters in der Substratbindetasche der *Pf*FTase.

In dieser Klasse wurden submikromolare Wirkstoffe mit einem IC_{50} -Wert bis zu $0.25 \mu\text{M}$ erhalten (Abb. 287). Im Vergleich zu der Ausgangsverbindung **335** ist bei dem Derivat **489** eine Wirkungsverstärkung um den Faktor 5 zu beobachten (Abb. 287).

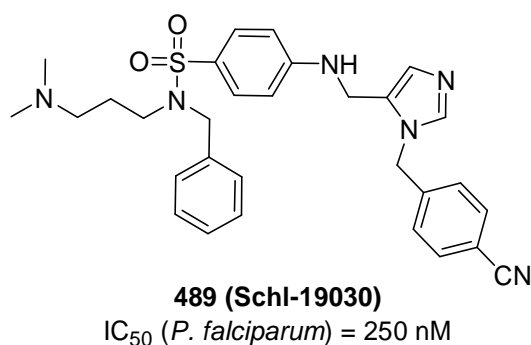


Abb. 287 Die wirksamste Verbindung 489 der Sulfonamid-Derivate mit Seitenkette.

Da die Ergebnisse der biologischen Testungen an *P. falciparum* für die Sulfonamid-Derivate mit funktionalisierter Seitenkette **478-497** im Rahmen der Doktorarbeit nicht mehr vollständig erhalten wurden, kann keine abschließende Aussage über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen dieser Verbindungsreihe getroffen werden.

Ausgehend von der Ausgangsstruktur **335** sollte außerdem der sogenannte „Metall-anker“ modifiziert werden. Statt eine Wechselwirkung mit den lipophilen Aminosäuren Trp102, Trp106 und Tyr361 auszubilden, sollte das Benzonitril-Strukturelement eine andere lipophile Region adressieren. Die Imidazol-Partialstruktur sollte dabei in allen zukünftigen Derivaten als Zink-koordinierende Gruppe erhalten bleiben (Abb. 288).

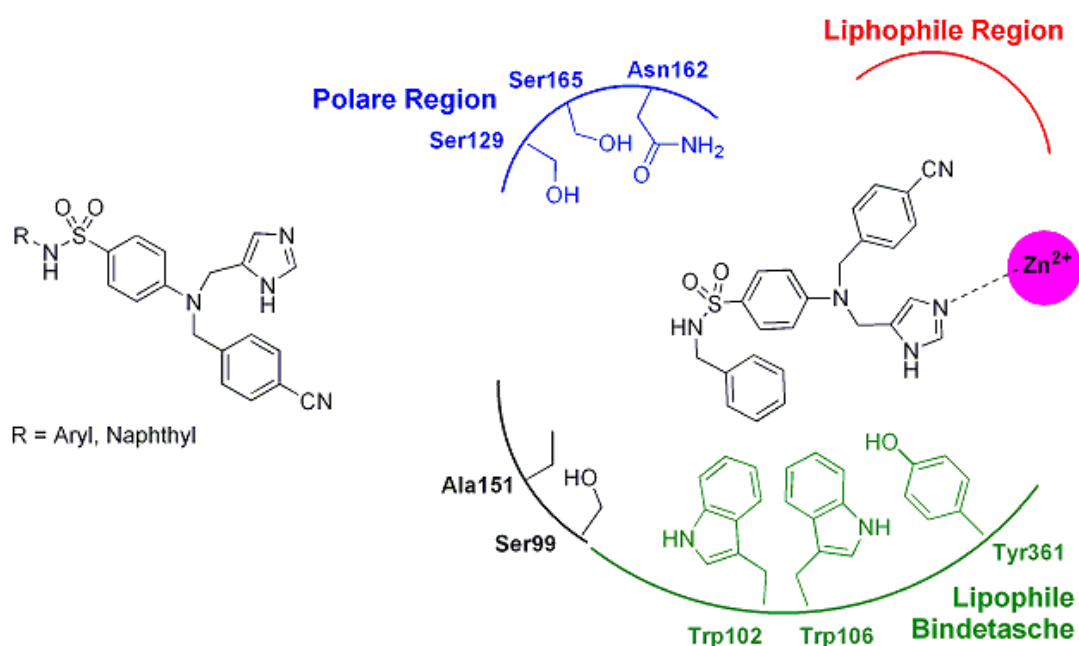


Abb. 288 Allgemeine Struktur der sogenannten „verzweigten“ Sulfonamid-Derivate und ein möglicher Bindemodus in aktiven Zentrum der PfTase.

Mit Ausnahme der 4-Chlorphenyl- **519** und 2-Methylnaphthyl- **523** substituierten Verbindungen liegen alle Sulfonamid-Derivate dieser Serie nahezu im gleichen Aktivitätsbereich ($IC_{50} = 0.23\text{--}0.28\text{ }\mu\text{M}$) und zeigen sich damit ebenfalls um den Faktor 5 potenter als die Ausgangsverbindung **335**.

Das Einbringen eines Naphthalin-1-yl-Substituent in die Struktur bewirkt eine deutliche Aktivitätssteigerung und **520** ist mit $IC_{50} = 0.12\text{ }\mu\text{M}$ das wirksamste Derivat der Serie (Abb. 289).

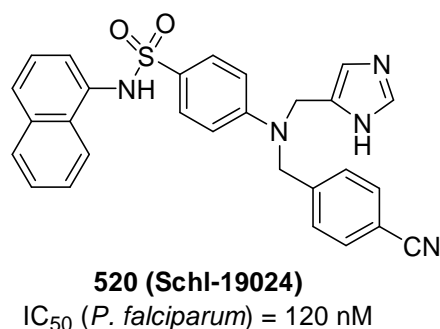


Abb. 289 Das „verzweigte“ Sulfonamid-Derivat **520**.

8.2. Ausblick

Betrachtet man die vorläufigen Testergebnisse so zeigt sich, dass die Hemmung der FTase ein trag- und ausbaufähiges Konzept für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung von Malaria ist.

Die zukünftige Forschung des Arbeitskreises Schlitzer wird aus diesem Grund Entwicklung von FTI's weiter vorantreiben. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte ein Sulfonamid-Derivat **389** mit vielversprechender inhibitorischer Wirkung an kultivierten *P. falciparum*-Parasiten des FCBR-Stammes gefunden werden. Das zukünftige Ziel wird also die Entwicklung von Inhibitoren mit verbesserter Hemmstärke sein. Zu diesem Zweck wäre es sinnvoll nach Abschluss aller Testreihen den 1-Methylnaphthyl-Substituenten mit funktionalisierten Seitenketten zu kombinieren, um zu sehen, ob dieser Schritt eine additive Wirkung bezüglich einer Aktivitätssteigerung gegenüber dem Enzym hat. Darüberhinaus wäre es interessant zu untersuchen, welche der beiden, energetisch kaum unterscheidbaren Docking-Lösungen für **389** zutreffender ist. Besonders für den Fall, in dem **389** mit den Sauerstoffatomen seiner Sulfonamid-Partialstruktur an das Zinkion des aktiven Zentrums koordiniert ist (s. Abb. 239), bietet die Bindetasche ausreichend Platz, um die Aryl-imidazolmethyl-Struktur zu modifizieren, dass statt der Benzonitril-Partialstruktur ste-

risch anspruchsvollere Strukturelemente in die Verbindung **389** eingebracht werden. Darüber hinaus wäre es lohnenswert zu untersuchen, ob die Einführung einer zusätzlichen Methylengruppe zwischen dem zentralen Phenylring und dem Metallanker die Hemmstärke der Verbindungen beeinflusst.

Insgesamt wurden drei verschiedene Modifikationen der Ausgangsverbindung **335** durchgeführt, die jede für sich eine Wirkungssteigerung bewirkte. Somit kann **335** als Ergebnis dieser Untersuchungen als wirkliche Leitstruktur gesehen werden. Zukünftige Arbeiten könnten dahin gehen, durch weitere optimierende Variationen die Wirkung weiter zu verbessern und insbesondere die Auswirkung der Kombination der einzelnen Strukturvarianten zu untersuchen.

9. Experimentalteil

9.1. Verwendete Geräte und Methoden

Ausbeuteangaben beziehen sich auf die ausgefällten Rohprodukte sowie die mittels FC oder Destillation gereinigten und/oder umkristallisierten Produkte.

Chemikalien, die von kommerziellen Anbietern (Aldrich, Fluka, Acros, ABCR oder Bachem) erworben wurden, wurden in der höchsten erhältlichen Reinheitsstufe ohne weitere Reinigung verwendet.

Dünnschichtchromatographie (DC): Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurden DC-Fertigfolien Alugram SIL G/UV 254 der Firma Macherey-Nagel, Kieselgel 60 F254 der Firmen Merck bzw. Fluka verwendet. Die Detektion der Signale erfolgte über Fluoreszenzlöschung unter Lichteinstrahlung der Wellenlänge 254 nm und/oder durch Anfärben mit einer Lösung von 1.50 g KMnO_4 , 5.00 g NaHCO_3 und 400 ml dest. Wasser sowie anschließendem Erwärmen mit einem Heißluftfön.

Flashchromatographie (FC): Bei der säulenchromatographischen Reinigung der Rohprodukte kam Kieselgel 60 mit Korngröße 0.040-0.063 mm, bzw. Korngröße 0.063-0.200 mm der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase zum Einsatz. Es wurden Glassäulen mit 3-6 cm Außendurchmesser bei einer Füllhöhe von 20-50 cm verwendet. Bei den angegebenen Lösungsmittelmischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile. Die verwendeten Lösungsmittel (Pentan, Isohexan, Et_2O , EtOAc, DCM, MTBE) wurden vor Gebrauch destilliert bzw. in *pa.*-Qualität (MeOH, DCM, 28%iger Ammoniak, Triethylamin) verwendet.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden bei der Elektronenstoßionisation (HRMS-EI-Spektren) mit einem JMS-GCmate II und einer Anregungsenergie von 70 eV durchgeführt. Für die Aufnahme von hochaufgelösten Massenspektren mittels Elektrosprayionisation wurde das Gerät AutoSpec der Firma *Micromass* (BJ 1996) verwendet. Die erhaltenen Messdaten wurde mit der Software *Open VMS* (Version 7.0) ausgewertet. Die detektierten Ionenmassen sind zusammen mit der Summen-

formel und der berechneten Ionenmasse auf vier Nachkommastellen gerundet aufgeführt.

Infrarotspektren wurden an einem *Bruker* Alpha-P Spektrometer aufgenommen. Die Verbindungen wurden als Reinsubstanzen gemessen.

Lösungsmittel: Es wurden handelsübliche Lösungsmittel verwendet, die bei technischer Qualität vor Gebrauch destilliert oder in p.a. Qualität (DCM, MeOH) gekauft wurden. Für Reaktionen mit hydrolyseempfindlichen Substanzen wurden die verwendeten Lösungsmittel nach Standardverfahren gereinigt, unter Schutzgas getrocknet und aufbewahrt bzw. frisch destilliert eingesetzt.^[387]

Massenspektren (MS): wurden als Elektronenstoß-Ionisationsspektren (EI-MS-Spektren) auf einem Varian MAT CH7a bei einer Anregungsenergie von 70 eV gemessen. Die detektierten Ionenmassen sind als Masse/Ladungs-Verhältnis (m/z) in u angegeben. Die Angabe der Signalintensitäten erfolgt in Prozent bezogen auf das intensivste Signal. Die angegebenen Werte sind auf die erste Stelle gerundet.

Zur Aufnahme von Elektrospray-Ionisationsspektren (ESI-MS-Spektren) wurde ein doppelfokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer des Typs *Micromass* VG- AutoSpec verwendet. Falls vorhanden wurde jeweils das Molekülion $[M]^+$, das Molekülion mit angelagertem H-Atom $[M+H]^+$ oder das Molekülion mit angelagerten Alkalimetall-Atomen (Natrium oder Kalium) $[M+Na/K]^+$, sowie die Bruchstücke (m/z = Masse/Ladungsverhältnis) mit der höchsten relativen Intensität angegeben. Die gemessenen Werte sind auf die erste Stelle gerundet.

Modelling-Studien für die Farnesyltransferase-Inhibitoren wurden von Dr. Alexander Hillebrecht und Serghei Glinca aus dem Arbeitskreis von Prof. Klebe in Marburg mit den Programmen *SYBYL* Version 7.1/7.3 und *FlexX* Version 2.0.3 auf Silicon Graphics O2-Rechnern durchgeführt. Es wurden die Arbeitsroutinen MAPREF und PLACEBAS (*pertubate mode*) eingesetzt. Das *Docking* der Verbindungen erfolgte mit dem Programm *GOLD* Version 3.1.1 und *GOLD* Version 4.1.1 (CCDC, UK). Um zu verifizieren, wie wahrscheinlich die vorliegende Konformation der Liganden beim

Docking ist, ist eine MD-Simulation mit dem Programm MOE Version 2010.01 durchgeführt worden.

Modelling-Studien für die Tyrosinase-Inhibitoren wurden von Lisa Englert (Arbeitskreis Prof. Dr. Klebe, Fachbereich Pharmazie, Philipps-Universität Marburg) mit den Programmen SYBYL Version 7.1/7.3 und FlexX Version 2.0.3 sowie MOLOC (MOLOC, 2006) auf Silicon Graphics O2-Rechnern durchgeführt. Zur Erstellung des Homologiemodells wurde das Programm MODELLER 6 verwendet. Die Abbildungen der Lösungen für die Docking-Studien wurden mit dem Programm Pymol (www.pymol.org) erstellt. Das Pharmakophor-Screening erfolgt mit dem Programm CATALYST 4.11.

Reaktionen unter Inertgasbedingungen wurden in zuvor unter Vakuum ausgeheizten Reaktionskolben mit Mehrwegehahntechnik unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Zugabe von luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Flüssigkeiten und Reagenzien in das Reaktionsgefäß erfolgte mittels Spritzen über Septen oder im Argongegenstrom.

Die folgenden **Reagenzien** wurden nach Literaturvorschriften hergestellt: (4-Aminobenzyl)*tert*-butylcarbamate,^[388] 5-Benzyloxyresorcinol,^[389] 2-Hydroxymethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-on,^[390] Methansulfonsäure-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-oxo-4*H*-pyran-2-ylmethylester,^[138] 2-Brommethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-on^[138], 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-4*H*-pyran-4-on,^[391] 2-Chlormethyl-5-hydroxy-4*H*-pyran-4-on,^[417] 5-Hydroxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on,^[417] 2-Methyl-3-benzyloxy-4*H*-pyran-4-on,^[417] (3-Hydroxypropyl)-*tert*-butylcarbamate,^[392] 2,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester,^[393] 2-(Iodmethyl)dimethylamin,^[394] Methansulfonsäure-2-dimethylaminoethylester,^[395] Toluol-4-sulfonsäure-2-dimethylaminoethylester.^[396]

Schmelzpunkte (Schmp.) wurden mit einer MEL-TEMP-II-Schmelzpunktapparatur gemessen und sind nicht korrigiert.

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten Jeol Lambda 500 delta, Jeol Eclipse Plus (500 MHz), Jeol JNM-GX-400 (400 MHz) und Bruker AMX 300 (300 MHz) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan (= 0 ppm) oder den undeuterten Lösungsmittelanteilen als interne Standards

angegeben. Die Lösungsmittelsignale wurden auf die in der Literatur angegebenen Werte kalibriert^[397]:

Lösungsmittel	Chemische Verschiebung δ [ppm]
CDCl_3	7.26
D_2O	4.79
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	2.50
CD_3OD	3.31

Um die Multiplizitäten der Signale zu charakterisieren, wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Multiplizität	Abkürzung
Singulett	<i>s</i>
breites Signal	<i>br s</i>
Dublett	<i>d</i>
Dublett von Dublett	<i>dd</i>
Dublett von Triplett	<i>dt</i>
Triplett	<i>t</i>
Triplett von Dublett	<i>td</i>
Quartett	<i>q</i>
Quartett von Dublett	<i>qd</i>
Quintett	<i>quin</i>
Sextett	<i>sex</i>
Multipllett	<i>m</i>

Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Spektrenbearbeitung erfolgte mit dem Programm *Delta NMR Processing and Control Software* (Version

4.3.6) von *Jeol* USA Inc. und MestReC 2.3 sowie diversen Testversionen von MestReC von *Mestrelab Research*, Santiago de Compostela, Spanien.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten *Jeol* Lambda 500 delta, *Jeol* Eclipse Plus (125 MHz), *Jeol* JNM-GX-400 (100 MHz) und *Bruker* AMX 300 (75 MHz) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ der Signale sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan (= 0 ppm) angegeben. Die Signale der Lösungsmittel wurden auf die in der Literatur angegebenen Werte kalibriert^[6]:

Lösungsmittel	Chemische Verschiebung δ [ppm]
CDCl_3	77.16
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	39.52
CD_3OD	49.00
$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	29.84 und 206.26

Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Spektrenbearbeitung erfolgte mit dem Programm *Delta NMR Processing and Control Software* (Version 4.3.6) von *Jeol* USA Inc und MestReC 2.3 sowie diversen Testversionen von MestReC von *Mestrelab Research*, Santiago de Compostela, Spanien.

9.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1: Reduktion von Nitrogruppen zu Aminofunktionen mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat^[398]

Eine Lösung der Nitroverbindung (1.0 eq.) in EtOAc oder EtOH wurde mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat (5.0 eq. oder 1.125 g pro mmol Nitroverbindung) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. ein pH-Wert von 7-8 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das erhaltene Rohprodukt war für die weitere Umsetzung rein genug oder wurde mittels FC gereinigt.

AAV2: Umsetzung von 4*H*-Pyran-4-onen mit primären Aminen

AAV2a:

Das jeweilige 4*H*-Pyran-4-on (1.0 eq.) wurde in einer EtOH/Wasser-Mischung (2:1) gelöst. Danach wurde eine Lösung des primären Amins (1.5-2.0 eq.) in EtOH oder einer EtOH/Wasser-Mischung (1:1) zugegeben. Der Ansatz wurde anschließend für 24-48 h bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes wurde das Lösungsmittel am RV vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels FC gereinigt

AAV2b:

Analog einer Vorschrift von Dobbin *et. al.*^[399] wurde das 4*H*-Pyran-4-on (1.0 eq.) in 30 ml einer EtOH/Wasser-Mischung (1:1) gelöst. Der Lösung wurden 0.3 eq. NaOH in Form einer 1N wässrigen Lsg. (2.00 ml) hinzugefügt. Der Reaktionsansatz wurde 15 min. bei RT gerührt, bevor das primäre Amin (1.5-2.0 eq.), gelöst in EtOH, hinzugefügt wurden. Der Ansatz wurde für 18 h zum Sieden erhitzt und danach mit 6N HCl-Lsg. auf pH = 1 gebracht. Nach Zugabe von ca. 40 ml dest. Wasser wurde die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 40 ml) gewaschen. Mit einer 5N NaOH-Lsg. wurde die wässrige Phase auf pH = 8 eingestellt und mit DCM (3 x 45 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC gereinigt.

AAV2c:

Das Pyran-4-on (1.0 eq.) wurde in EtOH gelöst. Das in EtOH gelöste, primäre Amin (1.5-2.0 eq.) wurde zu dem Ansatz getropft. Die Reaktionslösung wurde 24-48 h bei 75 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und das Rohprodukt mittels FC gereinigt.

AAV3: *Hydrogenolytische Abspaltung von Benzylschutzgruppen*

Die benzylgeschützte Verbindung wurde in MeOH oder EtOH gelöst und mit 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wurde bei RT so lange unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten war. Der Ansatz wurde über Celite filtriert, mit MeOH nachgewaschen und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das erhaltene Rohprodukt war für die weitere Umsetzung rein genug.

AAV4: *Säurekatalysierte Veresterung von Carbonsäuren*^[400]

Analog einer Vorschrift von Weston wurden 500 mg Carbonsäure in 10 ml des entsprechenden Alkohols gelöst. Zu dem Ansatz wurden 0.5 ml 98%ige H₂SO₄ gegeben und danach für 9 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und das Rohprodukt mittels FC gereinigt.

AAV5: *Reduktive Aminierung*

AAV5a: Eine Lösung des Aldehyds (1.0 eq.) und des Amins (1.0 eq.) in DCE wurde mit einem Spatel Molekularsieb (4 Å) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde NaBH(OAc)₃ (1.4-3.0 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 d bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung wurde pH = 7-8 eingestellt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC gereinigt.

AAV5b: Es wurde grundsätzlich wie in AAV5a verfahren, nur dass neben Aldehyd (1.0 eq.), Amin (1.0 eq.) und Molsieb (4 Å) dem Reaktionsansatz Essigsäure (2.5 eq.) zugegeben wurde. Es wurden nach 1 h Rühren bei RT Natriumborhydrid (NaBH₄)

(1.4-3.0 eq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 5 d bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung wurde pH = 7-8 eingestellt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC gereinigt.

AAV5c: Zu einer Lösung des Amins (1.0 eq.) in DCE wurde ein Spatel Molsieb (4 Å) gegeben und danach der gewünschte Aldehyd (1.0 eq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei RT gerührt, mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.4 eq.) versetzt und für 5 d bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit etwas ges. NaHCO_3 -Lsg. auf pH = 7-8 gebracht und die Phasen voneinander abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 0.5N HCl gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden durch Zugabe von 1N NaOH-Lsg. auf pH = 8-9 eingestellt und danach mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC gereinigt.

AAV6 : *Umsetzung von Chlorkojisäure mit Alkanthiolen*

Die Synthese der Thioether erfolgte unter Inertgasbedingungen. Natrium (1.0 eq.) wurde in abs. EtOH gelöst. Nachdem das Natrium vollständig gelöst war, wurde das entsprechende Alkanthiol (1.2-1.5 eq.) zu dem Ansatz getropft. Anschließend wurde 10 min. bei RT gerührt, bevor die in abs. EtOH suspendiert Chlorkojisäure (1.0 eq.) langsam in den Ansatz gegeben wurde. Die entstandene Suspension wurde weitere 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der zurückbleibende gelbe Feststoff in 120 ml dest. Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (2 x 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NH_4Cl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und das Rohprodukt entweder aus EtOH umkristallisiert oder mittels FC gereinigt.

AAV7: *Abspaltung der PMB-Schutzgruppe*

AAV7a: Die PMB-geschützte Verbindung (1.0 eq.) wurde in DCM gelöst. Der Lösung wurde TFA (1.8 eq.) in einer Portion zugefügt und 1 h bei RT gerührt, bevor das Lö-

lungsmittel sowie die überschüssige TFA unter Vakuum in der Kälte abdestilliert wurden. Das Rohprodukt wurde durch mehrfaches Waschen mit Et₂O gereinigt.

AAV7b: Die PMB-geschützte Verbindung (1.0 eq.) wurde in DCM gelöst. Zu der Lösung wurde TFA (1.8 eq.) in einer Portion zugegeben und 1 h bei RT gerührt, bevor das Lösungsmittel sowie die überschüssige TFA unter Vakuum in der Kälte abkondensiert wurden. Das Rohprodukt wurde in 4N HCl/Dioxan-Lsg. gelöst und 15 min. bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und das Rohprodukt wurde durch mehrfaches Waschen mit Et₂O gereinigt. Das Rohprodukt wurde als Hydrochlorid erhalten.

AAV8: *Darstellung von Sulfoxiden/Sulfonen aus Thioethern*

Der Thioether (1.0 eq.) wurde in MeOH gelöst und mit Hilfe eines Eisbades auf 0 °C gekühlt. Nach vorsichtiger Zugabe von in Wasser gelöstem Oxone[®] (enthält Kaliumperoxomonosulfat, Kaliumhydrogensulfat, Kaliumsulfat) (3.0 eq.) wurde 4 h bei RT gerührt. Es wurde Wasser hinzugefügt, bis der ausgefallene Feststoff in Lösung gegangen war. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC gereinigt.

AAV9: *Darstellung von N-Alkylbenzylaminen bzw. N-Alkynaphthylaminen*^[401]

Zu einer Suspension aus K₂CO₃ (1.2 eq.) und dem primären Alkylamin (8.0 eq.) wurde Benzylbromid bzw. das entsprechende Methylnaphthylhalogenid (1.0 eq.) über einen Zeitraum von 45 min. zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde der Ansatz über wenig Kieselgel filtriert und das überschüssige Alkylamin unter Normaldruck abdestilliert. Fraktionierende Destillation des Rückstandes im Hochvakuum lieferte die sekundären N-Alkylbenzylamine bzw. N-Alkynaphthylamine.

AAV10: *Darstellung von N-Benzylaminoalkoholen*^[402]

Zu dem gewünschten Aminoalkohol (7.0 eq.) wurde Benzylbromid (1.0 eq.) getropft. Es wurde für 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM aufgenommen und mit dest. Wasser (3 x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wur-

de abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte über fraktionierende Destillation unter Hochvakuum oder mittels FC.

AAV11: *Umsetzung von 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid mit Aminen*^[403]

Das Amin (1.0 eq.) wurde unter Inertgasbedingungen in abs. DCM gelöst und der Ansatz mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Triethylamin (0.9 eq. bzw. 0.125 ml pro mmol Amin) wurde hinzugefügt und 15 min. weiter unter Eiskühlung gerührt. *p*-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (1.2 eq.) wurde in abs. DCM gelöst, langsam in den Ansatz zugetropft und danach 24 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde je einmal mit 1N HCl-Lsg. und ges. NaHCO_3 -Lsg. sowie zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation EtOH oder mittels FC gereinigt.

AAV12: *Reduktion der Nitrogruppe mit Zink/ NH_4Cl*

Die Nitroverbindung (1.0 eq.) wurde in dest. Wasser suspendiert und Zink-Pulver (4.0 eq.) sowie NH_4Cl (2.0 eq.) in einer Portion zugefügt. Der Ansatz wurde 4 h zum Sieden erhitzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 50 ml) und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und das Rohprodukt mittels FC gereinigt.

AAV13: *Abspaltung der Boc-Schutzgruppen*^[404]

Die Boc-geschützte Verbindung wurde in einer 4N HCl/Dioxan-Lsg. für 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 1N NaOH-Lsg. pH = 8 eingestellt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum in der Kälte abkondensiert. Das Rohprodukt wurde mehrmals mit Et_2O gewaschen.

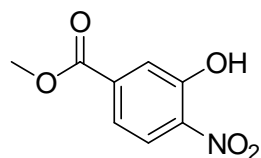
AAV14: *Umsetzung von Amininen mit 4-(Brommethyl)benzonitril*

Das NaOH (2.2 eq.) wurde in dest. Wasser gelöst und zu dem in THF gelösten 4-Aminobenzensulfonamid-Derivat (1.1 eq.) getropft. Der Ansatz wurde 10 min. bei RT gerührt. Das 4-(Brommethyl)benzonitril wurde in THF gelöst und langsam in den

Ansatz gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 7 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV abdestilliert und das Rohprodukt mittels FC gereinigt.

9.3. 1.3.4-Trisubstituierte Aromaten

3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (42)



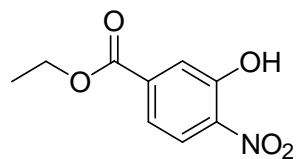
Methode A: 7.00 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (38.3 mmol, 1.0 eq.) wurden in 40 ml MeOH gelöst. Über einen Tropftrichter wurden 20 ml 96%ige H₂SO₄ innerhalb von 1 h in den Ansatz gegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h auf 60 °C erhitzt. Die tiefgelbe, klare Lösung wurde mit 350 ml ges. NaHCO₃-Lsg. auf pH = 7 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 x 40 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 6.23 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (31.6 mmol, 83%, C₈H₇NO₅, 197.145 g/mol) als gelber Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Methode B: 5.50 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (30.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 70 ml Methanol suspendiert und der Ansatz auf 0 °C (Eisbad) abgekühlt. 4.50 ml SOCl₂ (60.0 mmol, 2.0 eq.) wurden langsam zu der Suspension gegeben. Der Ansatz wurde 2 h bei RT gerührt und danach 2 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel sowie überschüssiges Thionylchlorid wurden unter Normaldruck abdestilliert. Der gelbe, feste Rückstand wurde in DCM gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3 x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 3.21 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester-Hydrochlorid (13.7 mmol, 46%, C₈H₇NO₅, 197.145 g/mol) als gelber, kristalliner Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.97 (s, 3H, CH₃), 7.62 (dd, 1H, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.84 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H_{Ar}), 8.18 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 10.51 (s, 1H, OH).

Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[405]

MS (EI): *m/z* (%) = 197 (100, [M]⁺), 167 (58, [M-OH]⁺), 136 (45), 121 (36, [Benzoesäure-H]⁺), 120 (48), 119 (44), 108 (34).

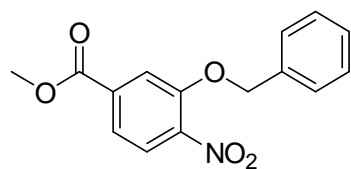
3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäureethylester (43)

1.83 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (10.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 40 ml MeOH suspendiert und der Ansatz mittels Eisbad auf 0 °C abgekühlt. 1.50 ml Thionylchlorid (20.0 mmol, 2.0 eq.) wurden langsam zu der Suspension gegeben. Der Ansatz wurde 2 h bei RT gerührt und danach 2 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel sowie überschüssiges Thionylchlorid wurden unter Normaldruck abdestilliert. Der gelbe, feste Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3 x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 2.14 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäureethylester-Hydrochlorid (8.62 mmol, 86%, C₉H₉NO₅, 211.172 g/mol) als gelber, kristalliner Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃-CH₂-O), 4.41 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₃-CH₂-O), 7.62 (dd, 1H, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.84 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H_{Ar}), 8.17 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H_{Ar}), 10.51 (s, 1H, OH).

Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[406]

MS (EI): *m/z* (%) = 211 (99, [M]⁺), 195 (25, [M-OH]⁺), 184 (35), 183 (92, [M-Ethyl]⁺), 167 (58), 153 (24), 149 (22, [Benzoesäureethylester-H]⁺), 136 (29), 120 (47), 119 (38), 108 (29), 43 (22).

3-Benzoyloxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (56)

Zu in 100 ml Aceton gelöst 13.0 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (66.0 mmol, 1.0 eq.) wurden 1.03 g DMAP (8.40 mmol, 0.13 eq.) sowie 18.3 ml Triethylamin (13.4 g, 0.13 mol, 2.0 eq.) gegeben und der Ansatz für 10 min. zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde auf RT abgekühlt, mit 16.0 ml Benzylbromid (22.6 g, 0.13 mol, 2.0 eq.) versetzt und für weitere 10 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde soviel dest. Wasser hinzugefügt, bis der ausgefallene Feststoff vollständig in Lösung gegangen war. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2 x 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden erneut mit 1N NaOH-Lsg. (2 x 80 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1 x 90 ml) gewaschen, über Na₂SO₄

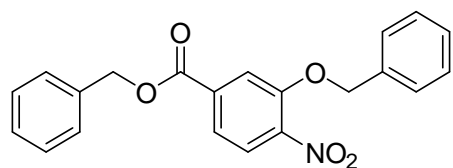
getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE) erbrachte 12.5 g 3-Benzyloxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (43.7 mmol, 66%, $C_{15}H_{13}NO_5$, 287.267 g/mol) als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.96 (s, 3H, CH_3), 5.29 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.33-7.48 (m, 5H, H_{Ar}), 7.70 (dd, 1H, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 8.3 \text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.83 (d, 1H, $J = 1.6 \text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.85 (d, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, H_{Ar}).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[407]

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 52.8 (CH_3), 71.4 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 116.1 (CH_{Ar}), 121.7 (CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 127.2 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 140.5 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 165.2 (C(O)).

3-Benzyloxy-4-nitrobenzoesäurebenzylester (45)



4.00 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (21.8 mmol, 1.0 eq.) wurden in 40 ml Aceton gelöst. 6.10 ml Tri-ethylamin (4.42 g, 43.7 mmol, 2.0 eq.) wurden in den Ansatz gegeben, wodurch sich die Reaktions-

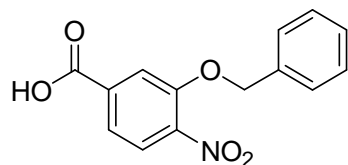
lösung tiefrot verfärbte. 4.70 ml Benzylbromid (7.47 g, 43.7 mmol, 2.0 eq.) wurden über einen Tropftrichter in den Ansatz gegeben und danach 5 h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde auf RT abgekühlt und anschließend mit soviel Wasser versetzt, bis der ausgefallene, weiße Feststoff in Lösung ging. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am RV entfernt und das Rohprodukt in Form eines roten Feststoffs erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes durch Umkristallisation aus Cyclohexan lieferte 1.02 g 3-Benzyloxy-4-nitrobenzoesäure-benzylester (2.80 mmol, 13%, $C_{21}H_{17}NO_5$, 363.363 g/mol) als hellgelben, kristallinen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.28 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.38 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.34-7.46 (m, 10H, H_{Ar}), 7.72 (dd, 1H, $J = 1.5 \text{ Hz}$, $J = 8.4 \text{ Hz}$, CH), 7.83-7.84 (m, 2H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 72.0 (CH_2), 75.8 (CH_2), 114.3 (CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 127.6 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.9 (2

$\times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 137.6 (C_{Ar}), 140.1 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 143.0 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}), 163.8 ($\text{C}(\text{O})$).

3-Benzoyloxy-4-nitrobenzoesäure (44)



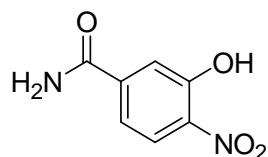
In 80 ml einer THF/MeOH-Mischung (3:1) wurden 10.0 g 3-Benzoyloxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (34.8 mmol, 1.0 eq.) gelöst. 1.50 g LiOH (52.2 mmol, 1.5 eq.) wurden in 50 ml dest. Wasser gelöst und langsam in den Ansatz gegeben, wobei die zuvor gelbe Lösung grün wurde. Der Ansatz wurde 14 h bei RT gerührt und danach mit 6N HCl-Lsg. auf pH = 1 gebracht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc (3 \times 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 8.56 g Produkt (31.3 mmol, 90%, $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5$, 273.241 g/mol) als apricotfarbener Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 5.40 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.40-7.47 (m, 5H, H_{Ar}), 7.66 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.88 (s, 1H, H_{Ar}), 7.98 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 13.6 (s, 1H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 70.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 115.8 (CH_{Ar}), 121.5 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}), 150.4 (C_{Ar}), 165.6 ($\text{C}(\text{O})$).

Die gemessenen ^1H - und ^{13}C -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.

3-Hydroxy-4-nitrobenzamid (41)



Methode A: 5.14 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (26.1 mmol, 1.0 eq.) wurden in 60 ml 28%iger Ammoniak-Lsg. suspendiert. 200 mg NH_4Cl (3.74 mmol, 0.14 eq.) wurden in einer Portion zugegeben. Die Suspension wurde 2 d bei RT gerührt. Die orangefarbene Suspension wurde durch langsames Zugabe von 6N HCl auf pH = 5 eingestellt und der dabei ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Die Reinigung des Rohproduktes

mittels FC (MTBE) lieferte 2.84 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzamid (15.6 mmol, 60%, $C_7H_6N_2O_4$, 182.135 g/mol) als gelben Feststoff.

Methode B: Analog einer Vorschrift von Napper *et.al* wurden 4.00 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (20.3 mmol, 1.0 eq.) in 130 ml einer 7N methanolischen Ammoniak-Lsg. suspendiert. Der Ansatz wurde 15 h zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen auf RT mit 6N HCl auf pH = 1-2 eingestellt. Der ausgefallene hellgelbe Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat anschließend mit DCM (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE) wurden 1.14 g Produkt (4.15 mmol, 20%, $C_7H_6N_2O_4$, 182.135 g/mol) als gelber Feststoff isoliert.

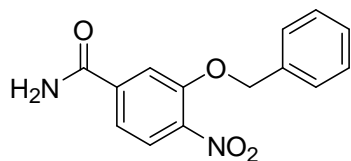
1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.40 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 7.56 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 7.59 (s, 1H, NHH), 7.92 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 8.12 (s, 1H, NHH), 11.16 (br s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 117.7 (CH_{Ar}), 118.2 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 139.9 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 166.1 (C(O)).

Die gemessenen 1H - und ^{13}C -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[408]

MS (EI): m/z (%) = 183 (49, $[M+H]^+$), 167 (44), 166 (93, $[M-OH]^+$), 120 (45, $[Benzamid-H]^+$), 119 (42, $[Benzamid-2H]^+$), 108 (27, $[Benzaldehyd+2H]^+$).

3-Benzoyloxy-4-nitrobenzamid (47)



Methode A: In 40 ml einer Aceton/Wasser-Mischung (1:1) wurden 4.00 g 3-Hydroxy-4-nitrobenzamid (22.0 mmol, 1.0 eq.) suspendiert. Anschließend wurden 1.35 g KOH (24.0 mmol, 1.1 eq.) in einer Portion in die Suspension gegeben.

Es wurde so lange bei 60 °C gerührt, bis der Feststoff vollständig in Lösung gegangen war. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und als Rückstand ein roter Feststoff erhalten. Der rote Feststoff wurde in 50 ml Aceton suspendiert und 12.2 g

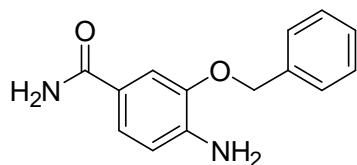
Bu₄NI (33.0 mmol, 1.5 eq.) in einer Portion zugefügt. Der Ansatz wurde 10 min. bei RT gerührt, langsam mit 4.00 ml Benzylbromid (5.64 g, 33.0 mmol, 1.5 eq.) versetzt und danach 26 h zum Sieden erhitzt. Die rote, klare Lösung wurde mit 150 ml dest. Wasser versetzt und anschließend mit DCM (3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE) erbrachte 757 mg Produkt (2.78 mmol, 12%, C₁₄H₁₂N₂O₄, 272.256 g/mol) als gelben Feststoff.

Methode B: 9.54 g 3-Benzoyloxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (33.2 mmol, 1.0 eq.) wurden in 130 ml einer 7N methanolischen Ammoniak-Lsg. gelöst. Der Ansatz wurde für 15 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Normaldruck teilweise abdestilliert und anschließend mit 6N HCl-Lsg. auf pH = 1 gebracht. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abfiltriert und mittels FC (MTBE) gereinigt. Es wurden 1.13 g Produkt (4.15 mmol, 12%, C₁₄H₁₂N₂O₄, 272.256 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 5.37 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.34-7.48 (m, 5H, H_{Ar}), 7.59 (dd, 1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.69 (s, 1H, NH₂), 7.87 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H_{Ar}), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}), 8.21 (s, 1H, NH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 70.6 (CH₂-Ph), 114.4 (CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.4 (3 x CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 150.4 (C_{Ar}), 165.8 (C(O)).

4-Amino-3-benzyloxybenzamid (48)



4-Amino-3-benzyloxybenzamid wurde gemäß AAV1 aus 10.0 g 3-Benzoyloxy-4-nitrobenzamid (36.2 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 41.3 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (0.18 mol, 5.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels

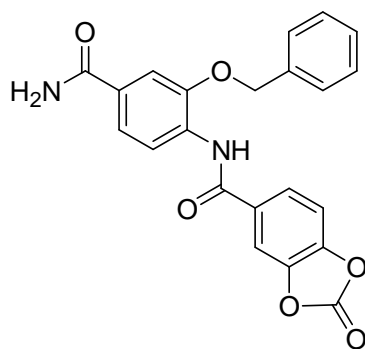
FC (MTBE) lieferte 1.50 g Produkt (6.19 mmol, 17%, C₁₄H₁₄N₂O₂, 242.273 g/mol) als beigen Feststoff, der lichtgeschützt bei 4 °C gelagert wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.11 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.83 (*br s*, 2H, NH_2), 6.68 (*d*, 1H, $J = 8.09$ Hz, H_{Ar}), 7.21 (*dd*, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.1$ Hz, H_{Ar}), 7.35-7.44 (*m*, 5H, H_{Ar} und NH), 7.48 (*d*, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}).

Die amidischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 70.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 111.5 (CH_{Ar}), 113.3 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 140.5 (C_{Ar}), 145.7 (C_{Ar}), 169.3 (C(O)).

2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonsäure(2-benzyloxy-4-carbamoylphenyl)amid (50)



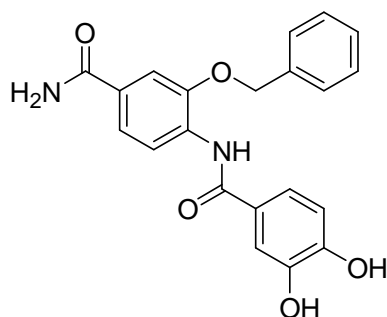
Unter Inertgasbedingungen wurden 700 mg 4-Amino-3-benzyloxybenzamid (2.89 mmol, 1.0 eq.) in 15 ml abs. THF gelöst. Nachdem die Substanz vollständig in Lösung gegangen war, wurden 1.20 ml Triethylamin (880 mg, 8.67 mmol, 3.0 eq.) langsam in den Ansatz getropft. Es wurde 15 min. bei RT gerührt und danach 1.15 g 2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonylchlorid (5.78 mmol, 2.0 eq.),

gelöst in 20 ml abs. THF, zugegeben. Es wurde 16 h bei RT gerührt, wobei ein voluminöser Niederschlag ausfiel. Der Ansatz wurde mit 30 ml dest. Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit Et_2O nachgewaschen. Es wurden 900 mg Produkt (2.23 mmol, 77%, $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$, 404.372 g/mol) als weißer Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 5.28 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.82-6.83 (*d*, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 7.23 (*dd*, 1H, $J = 2.3$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.32-7.41 (*m*, 4H, H_{Ar}), 7.52-7.55 (*m*, 4H, H_{Ar}), 7.68 (*d*, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 9.04 (s, 1H, NH).

Die amidischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 70.1 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 111.8 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 118.8 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 145.1 (2 x C_{ArO}), 148.3 (C_{Ar}), 149.0 (C(O)), 164.3 (C(O)), 167.1 (C(O)NH_2).

***N*-(2-Benzoyloxy-4-carbamoylphenyl)-3,4-dihydroxybenzamid (51)**

350 mg 2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonsäure(2-benzoyloxy-4-carbamoylphenyl)amid (0.87 mmol, 1.0 eq.) wurden unter Argonatmosphäre in 15 ml entgastem dest. Wasser suspendiert, bevor 78 mg NaOH (1.95 mmol, 2.3 eq.) in den Ansatz überführt wurden. Nach 12 h Rühren bei RT, wurde die wässrige Phase dreimal mit einer

EtOAc/MeOH-Mischung (50:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 120 mg Produkt (0.32 mmol, 37%, C₂₁H₁₈N₂O₅, 378.378 g/mol) als braun-gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 5.28 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.85 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.22-7.41 (*m*, 6H, H_{Ar}), 7.53-7.55 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.70 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H_{Ar}), 7.99 (s, 2H, NH₂), 8.03 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{Ar}), 9.10 (s, 1H, NH), 9.36 (*br s*, 1H, OH), 9.79 (*br s*, 1H, OH).

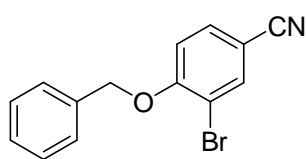
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 70.0 (CH₂-Ph), 111.8 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 115.0 (CH_{Ar}), 118.9 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 127.2 (2 x CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 145.2 (C_{Ar}), 148.5 (C_{Ar}-OH), 149.1 (C_{Ar}-OH), 164.4 (C(O)), 167.2 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 378 (47, [M+H]⁺), 193 (35), 137 (100, [3,4-Dihydroxybenzaldehyd]⁺), 91 (96).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₂₁H₂₈N₂O₅ [M]⁺: 378.1216; gefunden: 378.1200.

IR (Reinsubstanz): ν 3536 (w), 3437 (w), 3349 (w), 3201 (w), 1697 (m), 1666 (s), 1603 (s), 1526 (s), 1490 (s), 1441 (s), 1402 (m), 1350 (m), 1292 (s), 1262 (s), 1223 (m), 1194 (w), 1120 (s), 1040 (m), 872 (m), 834 (w), 767 (w), 742 (m), 723 (m), 692 (m), 602 (s), 549 (w), 481 (w), 458 (m).

Schmelzpunkt: 291 °C.

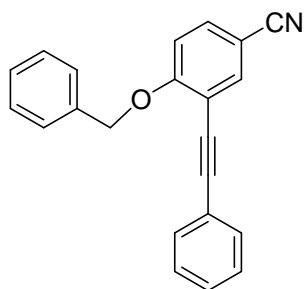
4-Benzylloxy-3-brombenzonitril (72)

5.80 g 3-Brom-4-hydroxybenzonitril (29.3 mmol, 1.0 eq.) wurden in 40 ml Aceton gelöst und danach 8.10 g K_2CO_3 (58.6 mmol, 2.0 eq.) in einer Portion in den Ansatz überführt.

Es wurde 10 min. bei RT gerührt, bevor 5.22 ml Benzylbromid (7.52 g, 43.9 mmol, 1.5 eq.) hinzugefügt wurden. Es wurde für 7 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes auf RT wurde das K_2CO_3 abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Isohexan/MTBE 4:6, R_f (Isohexan/MTBE) = 0.75) lieferte 7.53 g 4-Benzylloxy-3-brombenzonitril (26.2 mmol, 89%, $C_{14}H_{10}BrNO$, 288.139 g/mol) als kristallinen, weißen Feststoff.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.22 (s, 2H, CH_2 -Ph), 6.97 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H_{Ar}), 7.34-7.46 (m, 5H, H_{Ar}), 7.55 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.6 Hz, H_{Ar}), 7.85 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 71.0 (CH_2 -Ph), 105.4 (C_{Ar}), 112.9 (C_{Ar}), 113.4 (CN), 117.7 (CH_{Ar}), 126.9 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 136.8 (CH_{Ar}), 158.5 (C_{Ar}).

4-Benzylloxy-3-phenylethynylbenzonitril (73)

70 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.11 mmol, 3.00 mol%) und 30 mg Kupfer(I)iodid (0.16 mmol, 4.50 mol%) wurden in 20 ml wasserfreiem Triethylamin suspendiert. Anschließend wurden 1.03 g 4-Benzylloxy-3-brombenzonitril (3.55 mmol, 1.0 eq.) und 0.76 ml Phenylacetylen (0.71 g, 7.10 mmol, 2.0 eq.) zugegeben. Der Ansatz wurde 15 h zum Sieden erhitzt und das

Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde über Kieselgel filtriert (Eluent: DCM und MTBE) und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/MTBE 10:1) lieferte 551 mg 4-Benzylloxy-3-phenylethynylbenzonitril (1.78 mmol, 50%, $C_{22}H_{15}NO$, 309.361 g/mol) als beigen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.25 (s, 2H, CH_2), 6.99 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 7.35-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.49-7.56 (m, 5H, H_{Ar}), 7.79 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H_{Ar}).

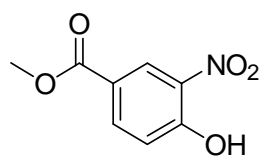
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 70.6 (CH_2), 83.4 (C_{Alkin}), 95.7 (C_{Alkin}), 104.45 (C_{Ar}), 112.7 (CH_{Ar}), 114.9 (C), 118.4 (CN), 122.7 (C_{Ar}), 126.8 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 131.7 (2 x CH_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 136.7 (CH_{Ar}), 162.0 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 309 (100, $[\text{M}]^+$), 232 (39, $[\text{M-Ph}]^+$), 219 (13), 190 (20), 91 (45).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 309.1154; gefunden: 309.1123.

Schmelzpunkt: 134 °C.

4-Hydroxy-3-nitrobenzoesäuremethylester (55)

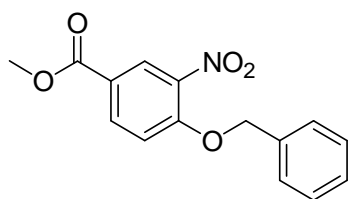


Analog einer Vorschrift von Samih *et al.*^[3] wurden 5.49 g 4-Hydroxy-3-nitrobenzoesäure (30.0 mmol, 1.0 eq.) in 40 ml MeOH gelöst und 15 ml 96%ige H_2SO_4 unter Eiskühlung langsam in den Ansatz getropft. Nachdem der Ansatz 3 h zum Sieden erhitzt worden war, wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. unter Eisbadkühlung pH = 7 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2 x 25 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde das Rohprodukt als gelber, kristalliner Feststoff erhalten, der mittels FC (MTBE) gereinigt wurde. Es wurden 4.95 g 4-Hydroxy-3-nitrobenzoesäuremethylester (25.1 mmol, 84%, $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_5$, 197.145 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.94 (s, 3H, CH_3), 7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 8.22 (m, 1H, H_{Ar}), 8.81 (m, 1H, H_{Ar}), 10.90 (s, 1H, OH).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[403]

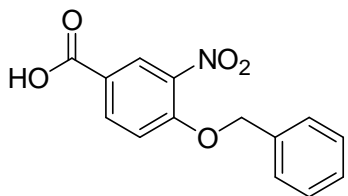
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 52.5 (CH_3), 120.2 (CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 137.9 (CH_{Ar}), 158.1 (C_{Ar}), 164.7 (C(O)).

4-Benzyloxy-3-nitrobenzoesäuremethylester (56)

Analog einer Vorschrift von Charrier *et al.*^[407] wurden 4.95 g 4-Hydroxy-3-nitrobenzoesäuremethylester (25.1 mmol, 1.0 eq.) in 70 ml Aceton gelöst und mit 4.20 ml Triethylamin (3.05 g, 30.1 mmol, 1.2 eq.) und 0.40 g DMAP (3.19 mmol, 0.12 mmol, 0.1 eq.) versetzt. Es wurde 10 min. bei RT gerührt, bevor 4.50 ml Benzylbromid (6.44 g, 37.7 mmol, 1.5 eq.) langsam zugegeben wurden. Der Ansatz wurde 4 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde soviel dest. Wasser hinzugefügt, bis der ausgefallene weiße Niederschlag in Lösung gegangen war. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 4:6) lieferte 4.55 g Produkt (15.8 mmol, 63%, C₁₅H₁₃NO₅, 287.267 g/mol) als gelben, kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.92 (s, 3H, CH₃), 5.30 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H_{Ar}), 7.33-7.45 (m, 5H, H_{Ar}), 8.17 (dd, 1H, *J* = 2.2 Hz, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 8.51 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 52.4 (CH₃), 71.4 (CH₂-Ph), 114.5 (CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 126.9 (2 x CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 135.1 (CH_{Ar}), 139.7 (C_{Ar}), 155.1 (C_{Ar}), 164.9 (C(O)).

4-Benzyloxy-3-nitrobenzoesäure (77)

2.00 g 4-Benzyloxy-3-nitrobenzoesäuremethylester (6.96 mmol, 1.0 eq.) wurden in 20 ml einer THF/MeOH-Mischung (3:1) gelöst. 250 mg LiOH (10.4 mmol, 1.5 eq.) wurden in 10 ml Wasser gelöst und danach in die Reaktionslösung überführt. Die tiefgrüne, klare Lösung wurde 12 h bei RT gerührt. Danach wurde der Ansatz mit 1N HCl auf pH = 2 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 25 ml) und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV wurden 1.73 g 4-Benzyloxy-3-nitrobenzoesäure (6.75 mmol, 97%, C₁₄H₁₁NO₅, 273.241 g/mol) als oranger Feststoff erhalten.

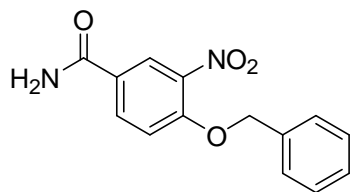
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 5.35 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.32-7.50 (*m*, 6H, H_{Ar}), 8.12-8.14 (*dd*, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.32 (*d*, 1H, $J = 2.1$ Hz, H_{Ar}).

Das Protonensignal der Carbonsäure ist nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 70.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 115.2 (CH_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 127.4 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 134.9 (CH_{Ar}), 135.6 (CH_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 153.5 (C_{Ar}), 165.7 (C(O)).

Die gemessenen ^1H - und ^{13}C -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[409]

4-Benzyloxy-3-nitrobenzamid (57)

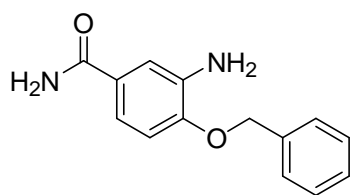


In 170 ml MeOH wurden 10.0 g 4-Benzyloxy-3-nitrobenzoesäuremethylester (41.8 mmol, 1.0 eq.) suspendiert. 2 x 40 ml 28%ige Ammoniak-Lsg. wurden auf KOH-Pellets getropft und das entstehende $\text{NH}_{3(\text{g})}$ in den Reaktionsan-

satz eingeleitet. Nach beendeter Gas-zufuhr wurde der Ansatz 4 h zum Sieden erhitzt und anschließend für weitere 14 h bei RT gerührt. Danach wurde erneut 5 h zum Sieden erhitzt und der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum (Kälteedestillation) entfernt. Das Rohprodukt, ein gelber kristalliner Feststoff, wurde durch Umkristallisation aus MTBE gereinigt. Es wurden 930 mg 4-Benzyloxy-3-nitrobenzamid (3.42 mmol, 8%, $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, 272.256 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.32 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.30 (*br s*, 1H, NH_2), 7.34-7.41 (*m*, 6H, 5 x H_{Ar} und NH), 8.03 (*d*, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.17 (*dd*, 1H, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.58 (*d*, 1H, $J = 2.1$ Hz, H_{Ar}).

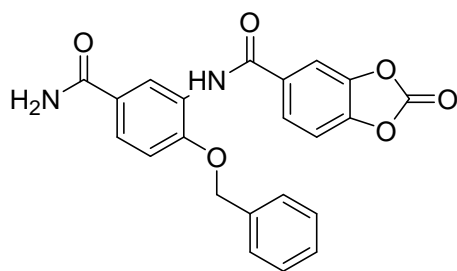
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 71.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 116.0 (CH_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 127.4 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 135.3 (CH_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 155.7 (C_{Ar}), 170.0 (C(O)).

3-Amino-4-benzyloxybenzamid (58)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 930 mg 4-Benzyl-oxy-3-nitrobenzamid (3.42 mmol, 1.0 eq.) sowie 3.85 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (17.1 mmol, 5.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE) lieferte 415 mg Produkt (1.71 mmol, 50%, $C_{14}H_{14}N_2O_2$, 242.273 g/mol) als weißen, kristallinen Feststoff, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.18 (s, 2H, NH_2), 5.16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.88 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 6.94 (br s, 1H, NHH), 7.06 (dd, 1H, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.19 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H_{Ar}), 7.31-7.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.37-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59 (s, 1H, NHH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 69.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 110.9 (CH_{Ar}), 113.5 (CH_{Ar}), 115.8 (CH_{Ar}), 127.3 (2 x CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 147.4 (C_{Ar}), 168.2 (C(O)).

2-Oxobenzo-1,3-dioxol-4-carbonsäure(2-benzyloxy-5-carbamoylphenyl)amid (59)

Unter Inertgasbedingungen wurden 300 mg 3-Amino-4-benzyloxybenzamid (1.24 mmol, 1.0 eq.) in 20 ml abs. THF gelöst. 0.52 ml Triethylamin (376 mg, 3.72 mmol, 3.0 eq.) wurden durch langsames Zutropfen in den Ansatz gegeben. Nach

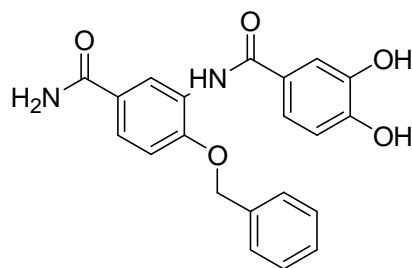
10 min. Rühren bei RT, wurden das in 15 ml abs. THF gelöste 492 mg 2-Oxobenzo[1.3]dioxol-5-carbonylchlorid (2.48 mmol, 2.0 eq.) vorsichtig in die Reaktionslösung getropft. Der Ansatz wurde 17 h bei RT gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Nach Zugabe von 30 ml dest. Wasser, wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 102 mg Produkt (0.25 mmol, 20%, $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$, 404.372 g/mol) als beigen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 5.26 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.79-6.82 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 7.15-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 7.49-7.51 (m, 2H, H_{Ar} und NHH), 7.68 (dd, 1H, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 7.82 (br s, 1H, NHH), 8.27 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H_{Ar}), 9.20 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 69.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 112.0 (CH_{Ar}), 115.0 (CH_{Ar}), 115.1 (CH_{Ar}), 119.1 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 145.1 (C_{Ar}), 148.9 (2 x C_{Ar}), 152.7 (C_{Ar}), 164.7 (C(O)), 167.3 (C(O)).

Das Signal für das C(O) der Carbonatschutzgruppe ist im Spektrum nicht aufgelöst.

***N*-(2-Benzoyloxy-5-carbamoylphenyl)-3,4-dihydroxybenzamid (53)**



50 mg 2-Oxobenzo-1,3-dioxol-4-carbonsäure(2-benzoyloxy-5-carbamoylphenyl)amid (0.12 mmol, 1.0 eq.) wurden in 20 ml entgastem, dest. Wasser gelöst. Ein KOH-Plätzchen wurde in den Ansatz gegeben und weitere 15 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit 1N HCl-Lsg. versetzt ($\text{pH} = 2$) und die wässrige Phase mit

einer EtOAc/MeOH-Mischung (50:1) (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 25 mg Produkt (0.07 mmol, 55%, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$, 378.378 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 5.14 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.32 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.29-7.40 (m, 6H, H_{Ar}), 7.13-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.81 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 8.00 (s, 2H, NH_2), 8.15 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 9.11 (s, 1H, NH), 9.46 (br s, 1H, OH), 9.59 (br s, 1H, OH).

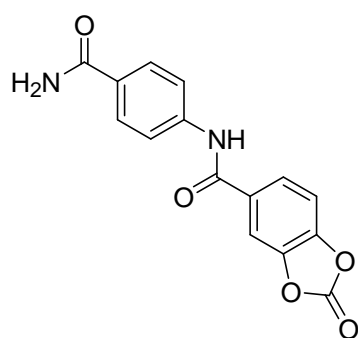
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 69.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 115.9 (CH_{Ar}), 116.0 (CH_{Ar}), 115.0 (CH_{Ar}), 118.9 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 127.2 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 145.2 (C_{Ar}), 148.5 ($\text{C}_{\text{Ar-OH}}$), 149.1 ($\text{C}_{\text{Ar-OH}}$), 164.4 (C(O)), 167.2 (C(O)).

MS (EI): m/z (%) = 378 (37, $[M+H]^+$), 193 (52), 137 (100, $[3,4\text{-Dihydroxybenzaldehyd}]^+$), 91 (73).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{21}H_{28}N_2O_5$ $[M]^+$: 378.1216; gefunden: 378.1200.

IR (Reinsubstanz): ν 3546 (w), 3431 (w), 3347 (w), 3199 (w), 1694 (m), 1667 (s), 1602 (s), 1528 (s), 1489 (s), 1443 (s), 1401 (m), 1339 (m), 1292 (s), 1262 (s), 1223 (m), 1194 (w), 1120 (s), 1040 (m), 872 (m), 834 (w), 767 (w), 742 (m), 723 (m), 692 (m), 602 (s), 549 (w), 481 (w), 458 (m).

2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonsäure(4-carbamoylphenyl)amid (62)

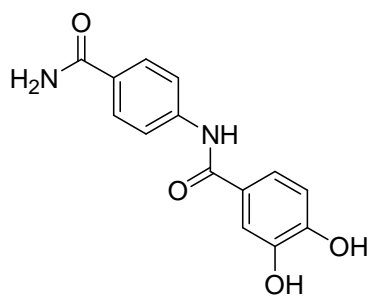


240 mg 4-Aminobenzamid (1.76 mmol, 1.0 eq.) wurden unter Inertgasbedingungen in 10 ml abs. THF gelöst. 0.73 ml Triethylamin (530 mg, 5.28 mmol, 3.0 eq.) wurden innerhalb von 5 min. zu dem Ansatz gegeben. 700 mg 2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonylchlorid (3.53 mmol, 2.0 eq.) wurden in 10 ml abs. THF gelöst und langsam in die Reaktionslösung gegeben. Es bildete sich ein flockiger Niederschlag. Der Ansatz wurde 3 h bei RT gerührt, mit 15 ml dest. Wasser versetzt. Der weiße, ausgefallene Feststoff wurde vorsichtig abfiltriert, mit kaltem EtOAc gewaschen und am HV getrocknet. Es wurden 37 mg Produkt (0.12 mmol, 74%, $C_{15}H_{10}N_2O_5$, 298.250 g/mol) als beiger Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.65 (*br s*, 2H, NH_2), 6.85 (*d*, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.21 (*br s*, 1H, H_{Ar}), 7.38 (*d*, 1H, $J = 7.2$ Hz, H_{Ar}), 7.74-8.03 (*m*, 4H, H_{Ar}), 9.50 (*br s*, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 115.1 (CH_{Ar}), 115.6 (CH_{Ar}), 119.3 (2 x CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 145.1 (2 x C_{Ar}), 149.2 (O-C(O)-O), 165.7 (C(O)), 168.0 (C(O)).

MS (EI): m/z (%) = 271 (16, $[M-\text{CO}]^+$), 137 (29), 136 (93), 120 (100, $[\text{Benzamid-H}]^+$), 118 (37), 92 (29).

N-(4-Carbamoylphenyl)-3,4-dihydroxybenzamid (60)

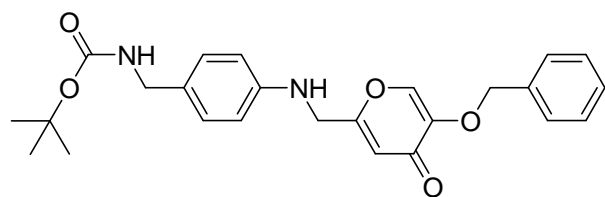
30 mg 2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonsäure(4-carbamoylphenyl)amid (0.11 mmol, 1.0 eq.) wurden unter Argonatmosphäre in 15 ml entgastem, dest. Wasser suspendiert, bevor 10 mg NaOH (0.25 mmol, 2.25 eq.) zu dem Ansatz gegeben wurden. Es wurde für 15 h bei RT gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit einer EtOAc/MeOH-Mischung (50:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 120 mg Produkt (0.32 mmol, 37%, C₁₄H₁₂N₂O₄, 272.256 g/mol) als braun-gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 6.80 (*d*, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.16 (*br s*, 1H, NH₂), 7.31-7.37 (*m*, 3H, 2 x H_{Ar} und NH₂), 7.75-7.89 (*m*, 4H, H_{Ar}), 9.19 (*br s*, 1H, OH), 9.57 (*br s*, 1H, OH), 10.1 (*s*, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 114.8 (CH_{Ar}), 115.4 (CH_{Ar}), 119.0 (2 x CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 128.0 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 142.1 (C_{Ar}), 144.9 (C_{Ar}-O), 148.9 (C_{Ar}-O), 165.4 (C(O)), 167.4 (C(O)).

MS (ESI): *m/z* = 273 [M+H]⁺, 325 [2M+H]⁺ (-Diphenol), 347 [2M+Na]⁺.

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₁₄H₁₄N₂O₄ [M+2H]⁺: 272.0954; gefunden: 274.0844 [M+2H]⁺.

4-(5-Benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethyl)aminobenzyl-tert-butylcarbamate (65)

500 mg (4-Aminobenzyl)tert-butylcarbamate (2.16 mmol, 1.0 eq.) wurden in 5.00 ml DMF gelöst und 0.45 ml Triethylamin (330 mg, 3.24 mmol, 1.5 eq.) in einer

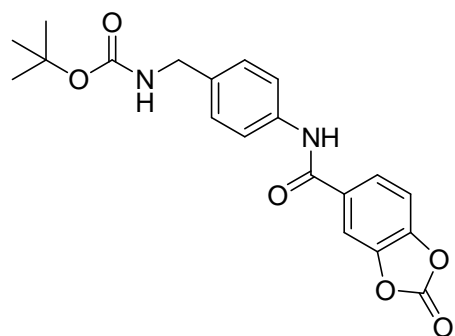
Portion in den Ansatz überführt. 1.00 g Toluol-4-sulfonsäure-5-benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethylester (2.59 mmol, 1.2 eq.) wurden in DMF gelöst und in die Reaktionslösung getropft. Der Ansatz wurde 2 d bei RT gerührt und danach das Lösungs-

mittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 9:1) lieferte 260 mg Produkt (0.59 mmol, 28%, $C_{25}H_{28}N_2O_5$, 436.500 g/mol) als farbloses, hochviskoses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.05-4.12 (m, 5H, 2 x $\text{CH}_2\text{-Ar}$ und NH), 4.88 (br s, 1H, NH), 4.96 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.34 (s, 1H, H_{Ar}), 6.40-6.46 (m, 1H, H_{Ar}), 6.99-7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 7.49 (s, 1H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 44.2 (CH_2), 45.1 (CH_2), 71.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 79.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 112.9 (2 x CH_{Ar} und CH), 113.0 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (CH), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 141.4 (C), 145.6 (C_{Ar}), 147.1 (C_{Ar}), 155.8 ($\text{C}(\text{O})$), 165.4 ($\text{C}(\text{O})$), 174.5 (C_{Ar}).

4-(2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonyl)aminobenzyl-*tert*-butylcarbamate (63)



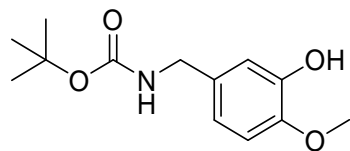
Unter Inertgasbedingungen wurden 1.02 g (4-Aminobenzyl)*tert*-butylcarbamate (4.58 mmol, 1.0 eq.) in 25 ml abs. THF gelöst und 1.90 ml Triethylamin (1.39 g, 13.8 mmol, 3.0 eq.) in einer Portion in den Ansatz überführt. 1.00 g des Carbonsäurechlorids **49** (5.04 mmol, 1.1 eq.) wurden in 10 ml abs. THF gelöst und langsam in die Reaktionslösung gegeben. Der Ansatz wurde 3 d bei RT gerührt und danach mit 20 ml dest. Wasser versetzt, so dass der ausgefallene, weiße Feststoff in Lösung ging. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 40 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (EtOAc) lieferte 150 mg Produkt (0.39 mmol, 9%, $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$, 384.383 g/mol) als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.10 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz, $\text{HN-CH}_2\text{-Ar}$), 6.84 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 7.16-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 (dd, 1H, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.42 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 7.68-7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 9.38 (br s, 1H, NH), 9.89 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 43.1 (CH_2), 77.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 114.8 (CH_{Ar}), 115.4 (CH_{Ar}), 119.6 (CH_{Ar}), 120.2 (2 x CH_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 127.1 (2 x CH_{Ar}),

134.9 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 144.9 ($2 \times C_{Ar}$), 148.8 ($O-C(O)-O$), 155.8 ($C(O)$), 165.2 ($C(O)$).

(3-Hydroxy-4-methoxybenzyl)*tert*-butylcarbamate (68)



1.00 g 5-Aminomethyl-2-methoxyphenol-Hydrochlorid (5.27 mmol, 1.0 eq.) wurden in 20 ml Acetonitril suspendiert und

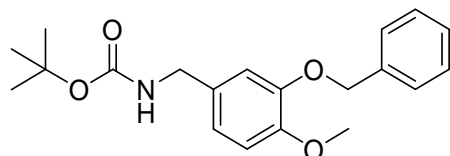
1.50 ml Triethylamin (10.5 mmol, 2.0 eq.) langsam in die Suspension getropft. Es bildet sich eine klare, gelbe Lösung, aus der ein weißer Feststoff ausfiel. 1.36 g Boc_2O (6.32 mmol, 1.2 eq.) wurden in 15 ml Acetonitril gelöst und innerhalb von 20 min. in den Ansatz überführt. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei RT gerührt und danach mit ges. NaCl-Lsg. (3×40 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Isoexan/EtOAc 1:1) lieferte 934 mg (3-Hydroxy-4-methoxybenzyl)*tert*-butylcarbamate (3.68 mmol, 70%, $C_{13}H_{19}NO_4$, 253.294 g/mol) als hellgelben Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (s, 2H, CH_2-Ar), 4.79 (*br s*, 1H, OH), 6.74-6.79 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.84 (*m*, 1H, H_{Ar}).

Das amidische Proton ist im Spektrum nicht aufgelöst.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 28.7 ($C(CH_3)_3$), 52.7 (CH_2), 56.1 (OCH_3), 69.9 ($C(CH_3)_3$), 111.2 (CH_{Ar}), 116.4 (CH_{Ar}), 120.9 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 144.9 (C_{Ar}), 153.2 (C_{Ar}).

(3-Benzoyloxy-4-methoxybenzyl)*tert*-butylcarbamate (69)



4.30 g (3-Hydroxy-4-methoxybenzyl)*tert*-butylcarbamate (17.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 30 ml Aceton gelöst. 700 mg NaOH (17.0 mmol, 1.0 eq.) wurden

in 10 ml einer Aceton/Wasser-Mischung (1:1) gelöst und danach in einer Portion in den Ansatz überführt. 4.55 ml Benzylbromid (7.27 g, 42.5 mmol, 1.0 eq.) wurden langsam in den Ansatz getropft und danach 3 h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde mit 50 ml dest. Wasser versetzt und mit DCM extrahiert (3×40 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. (2×20 ml) und ges. NaCl-

Lsg. (1 x 20 ml) gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Isohexan/MTBE 7:3) lieferte 3.62 g (3-Benzoyloxy-4-methoxybenzyl)carbamidsäure-*tert*-butylester (10.5 mmol, 62%, $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 343.417 g/mol) als weißen Feststoff.

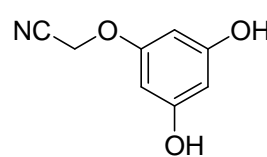
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-Ar}$), 5.12 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.84-6.87 (m, 3H, H_{Ar}), 7.29-7.47 (m, 5H, H_{Ar}).

Das Proton des Carbamates ist im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 29.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51.1 (CH_2), 55.9 (OCH_3), 77.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 77.7 (CH_2), 112.5 (CH_{Ar}), 114.8 (CH_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 126.2 (2 x CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 127.0 (2 x CH_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 145.7 (C_{Ar}), 151.2 (C_{Ar}), 161.3 ($\text{C}(\text{O})$).

9.4. 1,3,5-Trisubstituierte Aromaten

(3,5-Dihydroxyphenoxy)acetonitril (130)

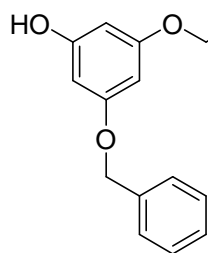
 10.0 g Phloroglucinol (78.9 mmol, 2.0 eq.) wurden unter Inertgasbedingungen in 45 ml abs. DMF gelöst. Der klaren, hellbraunen Lösung wurden 5.45 g K_2CO_3 (39.5 mmol, 1.0 eq.) in einer Portion zugefügt und 10 min. bei RT gerührt. 2.80 ml Bromacetonitril (4.73 g, 39.5 mmol, 1.0 eq), gelöst in 15 ml abs. DMF, wurden innerhalb von 20 min. in den Reaktionsansatz getropft. Die Suspension wurde 2 d bei RT gerührt und danach 6 h zum Sieden erhitzt. Das K_2CO_3 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/ Et_2O 6:2) lieferte 2.52 g (3,5-Dihydroxyphenoxy)acetonitril (15.3 mmol, 39%, $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3$, 165.146 g/mol) als braunen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 5.00 (s, 2H, CH_2), 5.90 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 5.95 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 9.40 (br s, 2H, OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 53.2 (NC-CH₂-O), 93.5 (2 x CH_{Ar}), 97.1 (CH_{Ar}), 116.8 (CN-CH₂-O), 158.2 (C_{Ar}), 159.3 (2 x C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 165 (100, [M]⁺), 126 (26, [Phloroglucinol]⁺), 110 (26, [Benzen-1,3-diol]⁺), 97 (47, [Phenol]⁺), 73 (44), 44 (24).

(3-Benzyloxy-5-hydroxyphenoxy)acetonitril (131)



Methode A: 4.21 g 5-Benzyloxyresorcinol (19.5 mmol, 2.0 eq.) wurden unter Inertgasbedingungen in 70 ml abs. DMF gelöst. 3.20 g Cs₂CO₃ (9.75 mmol, 1.0 eq.) wurden in einer Portion zugegeben und 10 min. bei RT gerührt, in denen sich die Reaktionslösung tiefrot färbte. 0.70 ml Bromacetonitril (1.16 g, 9.75 mmol, 1.0 eq.) wurden in 15 ml abs. DMF gelöst und langsam in den Ansatz getropft. Der Ansatz wurde 6 h zum Sieden erhitzt. Das Cs₂CO₃ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/Et₂O 8.5:1.5) lieferte 719 mg (3-Benzyloxy-5-hydroxyphenoxy)acetonitril (2.82 mmol, 29%, C₁₅H₁₃NO₃, 255.268 g/mol) als beigen Feststoff.

Methode B: 7.14 g (3,5-Dihydroxyphenoxy)acetonitril (43.2 mmol, 2.0 eq.) wurden in 50 ml DMF gelöst, bevor 3.00 g K₂CO₃ (21.6 mmol, 1.0 eq.) in einer Portion in den Ansatz überführt wurden. Es wurde 15 min. bei RT gerührt, bevor 2.57 ml Benzylbromid (3.70 g, 21.6 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 20 min. in den Ansatz getropft wurden. Die Suspension wurde 10 h bei 70 °C gerührt und weitere 2 d bei RT. Das K₂CO₃ wurde nach dem Abkühlen auf RT abfiltriert und mit EtOH nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der schwarze, ölige Rückstand mittels FC (DCM/Et₂O 9:1) gereinigt. Es wurden 333 mg (3-Benzyloxy-5-hydroxyphenoxy)acetonitril (1.30 mmol, 6%, C₁₅H₁₃NO₃, 255.268 g/mol) als hellbrauner Feststoff erhalten.

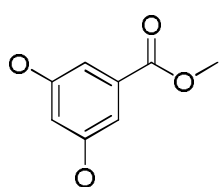
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5.02 (s, 2H, O-CH₂-CN), 5.21 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.83 (d, 2H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 5.89 (s, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.37-7.39 (m, 5H, H_{Ar}).

Das Proton der Hydroxylfunktion ist im Spektrum nicht aufgelöst.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 53.4 (O-CH₂-CN), 75.5 (CH₂-Ph), 92.1 (CH_{Ar}), 94.0 (2 x CH_{Ar}), 117.8 (O-CH₂-CN), 126.9 (2 x CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}), 158.2 (C_{Ar}), 161.8 (2 x C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 256 (31, [M+H]⁺), 255 (100, [M]⁺), 91 (71, [Toluol-H]⁺).

3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (139)



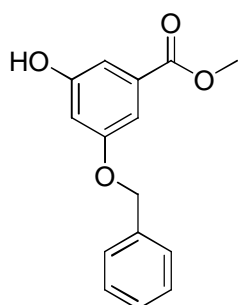
20.0 g 3,5-Dihydroxybenzoesäure (0.13 mol, 1.0 eq.) wurden in 400 ml MeOH gelöst. Der Ansatz wurde mit Hilfe eines Eisbades auf 0 °C abgekühlt und danach 15 ml 98%iger H₂SO₄ langsam zu dem Ansatz gegeben. Der Ansatz wurde 3 h zum Sieden erhitzt.

Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt, der Rückstand in 50 ml EtOAc aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. (2 x 150 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 20.4 g Produkt (0.12 mol, 93%, C₈H₈O₄, 168.147 g/mol) als weißer, pulveriger Feststoff erhalten, der für die weitere Umsetzung rein genug war.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.89 (s, 3H, CH₃), 6.44 (t, 1H, J = 2.2 Hz, H_{Ar}), 6.82 (d, 2H, J = 2.3 Hz, H_{Ar}), 9.60 (s, 2H, OH).

Die ^1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[410]

3-Benzoyloxy-5-hydroxybenzoesäuremethylester (140)



Methode A: Unter Inertgasbedingungen wurden 13.0 g 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (77.4 mmol, 1.0 eq.) zusammen mit 10.7 g K₂CO₃ (77.4 mmol, 1.0 eq.) in 50 ml abs. DMF suspendiert. 9.20 ml Benzylbromid (13.2 g, 77.4 mmol, 1.0 eq.), gelöst in 10 ml abs. DMF, wurden langsam in den Ansatz überführt. Die Suspension wurde 1 d bei RT gerührt und danach 5 h auf 80 °C

erhitzt. Das K₂CO₃ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes, das in Form eines braunen, viskosen Öls erhalten wurde, mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 1.64 g Produkt (6.33 mmol, 8%, C₁₅H₁₄O₄, 258.269 g/mol) als weißen Feststoff.

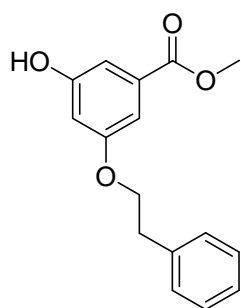
Methode B: 3.00 g 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (17.9 mmol, 2.0 eq.) wurden unter Inertgasbedingungen zusammen mit 1.23 g K_2CO_3 (8.93 mmol, 1.0 eq.) in 25 ml abs. DMF gelöst. 1.06 ml Benzylbromid (1.53 g, 8.93 mmol, 1.0 eq.) wurden, innerhalb von 15 min in den Ansatz überführt. Die Suspension wurde 2 d bei RT unter Argonatmosphäre gerührt. Das K_2CO_3 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/Pentan 1:1 → DCM/Pentan 9:1) lieferte 243 mg Produkt (0.94 mmol, 5%, $C_{15}H_{14}O_4$, 258.269 g/mol) als weißen Feststoff.

Methode C: 8.00 g 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (48.0 mmol, 1.0 eq.) und 6.58 g K_2CO_3 (48.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 250 ml abs. DMF suspendiert. Die Lösung wurde 2 h bei 100 °C gerührt und dann abgekühlt. Es wurden 5.60 ml Benzylbromid (48.0 mmol, 1.0 eq.) in 65 ml DMF gelöst und der Suspension innerhalb von 2 h zugefügt. Es wurde 47 h bei RT gerührt, die Base abfiltriert und das Filtrat mit dest. Wasser versetzt. Der Wasserphase wurde mit DCM (6 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nochmal mit dest. Wasser (6 x 30 ml) gewaschen, um noch vorhandenes DMF zu entfernen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Pentan/MTBE 7:2 → DCM/Pentan 10:1 → Pentan/MTBE 1:1 bis 1:3) gereinigt. Dabei wurden 5.41 g des dibenzylierten Produktes (15.5 mmol, 33%, $C_{22}H_{20}O_4$), 3.71 g des monobenzylierten Produktes (14.4 mmol, 30%, $C_{15}H_{14}O_4$, 258.269 g/mol) gewonnen und 1.51 g des Eduktes (9.00 mmol, 19%) zurückerhalten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.89 (s, 3H, CH_3), 5.06 (s, 2H, CH_2 -Ph), 5.62 (s, 1H, OH), 6.67 (t, 1H, H_{Ar}), 7.17 (m, 1H, H_{Ar}), 7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.38-7.41 (m, 5H, H_{Ar}).

Die 1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[411]

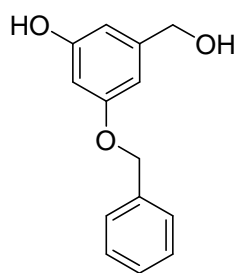
^{13}C -NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ 52.0 (CH_3), 69.3 (CH_2 -Ph), 106.1 (CH_{Ar}), 106.9 (CH_{Ar}), 108.8 (CH_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 158.6 (C_{Ar}), 159.4 (C_{Ar}), 165.9 (C(O)).

3-Hydroxy-5-phenylethyloxybenzoesäuremethylester (141)

Unter Inertgasbedingungen wurden 2.00 g 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (11.9 mmol, 1.0 eq.) zusammen mit 1.65 g K_2CO_3 (11.9 mmol, 1.0 eq.) in 20 ml abs. DMF gelöst. 1.63 ml 2-Phenylethylbromid (2.20 g, 11.9 mmol, 1.0 eq.) wurden in 10 ml abs. DMF gelöst und in den Ansatz überführt. Die Suspension wurde 1 d bei RT gerührt und danach 5 h auf 80 °C erhitzt. Das K_2CO_3 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 435 mg Produkt (1.59 mmol, 13%, $C_{16}H_{16}O_4$, 272.296 g/mol) als beigen Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.08 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, O-CH₂-CH₂-Ph), 3.89 (s, 3H, CH₃), 4.16 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, O-CH₂-CH₂-Ph), 6.63 (dd, 1H, $J = 1.3$ Hz, $J = 2.3$ Hz H_{Ar}), 7.14 (dd, 1H, $J = 1.3$ Hz, $J = 2.1$ Hz, H_{Ar}), 7.20 (dd, 1H, $J = 1.3$ Hz, $J = 2.1$ Hz, H_{Ar}), 7.24-7.34 (m, 6H, 5 x H_{Ar} und OH).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 35.5 (Ph-CH₂-CH₂-O), 52.4 (CH₃), 68.9 (Ph-CH₂-CH₂-O), 107.3 (CH_{Ar}), 107.5 (CH_{Ar}), 109.4 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 157.1 (C_{Ar}), 159.9 (C_{Ar}), 167.4 (C(O)).

3-Benzyloxy-5-hydroxybenzylalkohol (142)

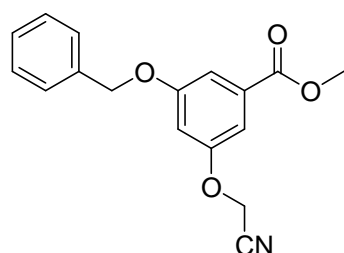
0.98 g $LiAlH_4$ (25.8 mmol, 2.15 eq.) wurden unter Inertgasbedingungen in 65 ml abs. THF suspendiert und danach 3.10 g 3-Benzyloxy-5-hydroxybenzoesäuremethylester (12.0 mmol, 1.0 eq.), gelöst in 20 ml abs. THF, zu der Suspension getropft. Es wurde 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 85 ml Et_2O verdünnt und durch Zugabe von 20 ml einer THF/Wasser-Mischung (10:1) hydrolysiert. Nach Zugabe von 15 ml ges. Na_2SO_4 -Lsg. wurde mit 15%iger HCl-Lsg. pH = 5 eingestellt. Die organische Phase wurde abdekantiert, der feste Rückstand in 15%iger Salzsäure gelöst und mit $EtOAc$ (4 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 2.86 g 3-Benzyloxy-5-hydroxybenzylalkohol (11.0 mmol, 92%, $C_{14}H_{14}O_3$, 230.259 g/mol) als farbloses, hochvisko-

ses Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung in nachfolgenden Reaktionen eingesetzt wurde.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.84 (*br s*, 1H, CH₂-Ph), 5.03 (*s*, 2H, CH₂), 5.37 (*br s*, 1H, OH), 6.40 (*t*, 1H, *J* = 2.3 Hz, H_{Ar}), 6.46 (*m*, 1H, H_{Ar}), 6.57 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.29-7.43 (*m*, 5H, H_{Ar}).

Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[412]

3-Benzoyloxy-5-cyanmethoxybenzoesäuremethylester (143)

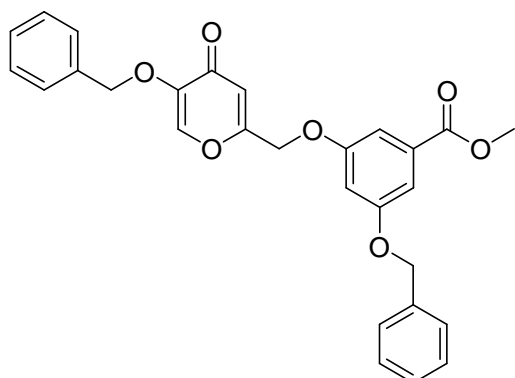


1.50 g 3-(Benzyloxy)-5-hydroxybenzoesäuremethylester (5.80 mmol, 1.0 eq.) wurden unter Inertgasbedingungen in 30 ml abs. DMF gelöst. 1.20 g K₂CO₃ (8.68 mmol, 1.5 eq.) wurden in einer Portion in den Ansatz überführt und 10 min. bei RT gerührt. 0.50 ml Bromacetonitril (0.83 g, 6.92 mmol, 1.2 eq.) wurden in 10 ml abs. DMF gelöst und langsam in die Suspension getropft. Der Ansatz wurde 7 h auf 80 °C erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 1.62 g Produkt (5.43 mmol, 94%, C₁₇H₁₅NO₄, 297.305 g/mol) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.91 (*s*, 3H, CH₃), 4.78 (*s*, 2H, O-CH₂-CN), 5.10 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.80 (*t*, 1H, *J* = 2.4 Hz, H_{Ar}), 7.24 (*dd*, 1H, *J* = 1.1 Hz, *J* = 2.3 Hz, H_{Ar}), 7.35-7.45 (*m*, 6H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 52.4 (CH₃), 53.6 (O-CH₂-CN), 70.4 (CH₂-Ph), 107.5 (CH_{Ar}), 107.7 (CH_{Ar}), 110.4 (CH_{Ar}), 114.7 (O-CH₂-CN), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 157.4 (C_{Ar}), 160.0 (C_{Ar}), 166.1 (C(O)).

3-Benzyloxy-5-(5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyran-2-ylmethoxy)benzoessäuremethylester (146)



60 mg NaH (1.54 mmol, 1.3 eq.) wurden unter Inertgasbedingungen in 10 ml abs. DMF gelöst und in 15 ml abs DMF gelöste 300 mg 3-Hydroxy-5-phenylethyloxybenzoessäuremethylester (1.16 mmol, 1.0 eq.) in den Ansatz gegeben. Es wurde 10 min. bei RT gerührt und danach in 20 ml DMF gelöste 540 mg Toluol-4-sulfonsäure-5-benzyl-oxy-4-oxo-4*H*-pyran-2-yl-

methylester (1.39 mmol, 1.2 eq.) innerhalb von 10 min. dem Ansatz hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei RT gerührt und danach vorsichtig mit 30 ml dest. Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (1 x 30 ml) und DCM (1 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan 7:3) lieferte 93 mg Produkt (0.19 mmol, 16%, C₂₈H₂₄O₇, 472.486 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.87 (s, 3H, CH₃), 4.78 (s, 2H, CH₂), 5.03 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.04 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.53 (s, 1H, CH), 6.71 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, H_{Ar}), 7.17 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, *J* = 2.3 Hz, H_{Ar}), 7.29-7.42 (m, 11H, H_{Ar}), 7.54 (s, 1H, H_{Ar}).

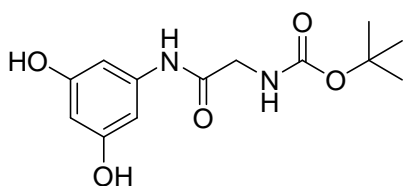
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 52.2 (CH₃), 65.4 (CH₂), 70.2 (CH₂), 71.7 (CH₂), 107.1 (CH_{Ar}), 107.6 (CH_{Ar}), 109.3 (CH_{Ar}), 113.8 (CH), 127.4 (2 x CH_{Ar}), 127.6 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 141.3 (CH_{Ar}), 147.1 (C_{Ar}), 158.3 (C_{Ar}), 159.7 (C_{Ar}), 161.8 (C_{Ar}), 166.2 (C(O)), 174.1 (C(O)).

Tert-Butyl-2-(3,5-dimethoxyphenylamino)acetat (147)

3.37 g 3,5-Dimethoxyanilin (22.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 50 ml THF gelöst und 3.84 g Boc-Gly-OH (22.0 mmol, 1.0 eq.) sowie zuletzt 4.71 g DCC (23.0 mmol, 1.05 eq.) zugegeben. Der Ansatz wurde 15 h bei RT gerührt. Es wurden 200 ml EtOAc zugegeben, filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt, welches noch DCC enthielt, wurde in MTBE aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und nach dem Trocknen am HV 6.58 g Produkt (21.2 mmol, 97%, $C_{15}H_{22}N_2O_5$, 310.346 g/mol) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.75 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.91 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 5.38 (br s, 1H, NH), 6.22 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz, H_{Ar}), 6.74 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz, H_{Ar}), 8.31 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.5 (CH_2), 55.9 (2 x CH_3), 71.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 97.2 (2 x CH_{Ar}), 97.6 (CH_{Ar}), 141.9 (C_{Ar}), 154.1 ($\text{C}(\text{O})$), 160.2 (2 x C_{Ar}), 164.3 ($\text{C}(\text{O})$).

Tert-Butyl-2-(3,5-dihydroxyphenylamino)acetat (148)

2.31 g 3,5-Dihydroxyanilin-Hydrochlorid (13.8 mmol, 1.15 eq.) wurden zusammen mit 2.09 g Boc-Gly-OH (11.9 mmol, 1.0 eq.) in 50 ml abs. DMF gelöst und mit 2.49 ml Triethylamin (1.81 g, 17.7 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Der Ansatz wurde mit einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt und 2.96 g DCC (14.3 mmol, 1.2 eq.) zugegeben. Anschließend wurde 1 h bei 0 °C und 15 h bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde filtriert, mit kaltem THF nachgewaschen und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 20:1) erbrachte 1.18 g Produkt (3.72 mmol, 31%, $C_{13}H_{18}N_2O_5$, 282.292 g/mol) als beigen Feststoff. Die Verbindung enthielt noch 2 Moleküle DMF pro Molekül Produkt.

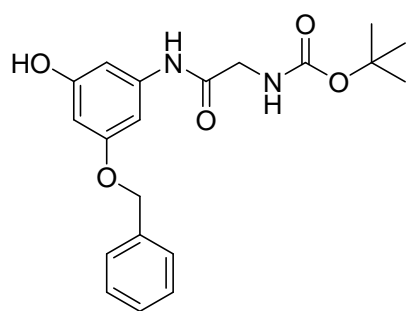
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.66 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz, CH_2), 5.90 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 6.54 (d, 2H, $J = 1.7$ Hz, H_{Ar}), 6.94 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, NH), 9.13 (s, 2H, 2 x OH), 9.56 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 43.7 (CH_2), 77.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 97.5 (2 x CH_{Ar}), 97.8 (CH_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 155.8 ($\text{C}(\text{O})$), 158.3 (2 x C_{Ar}), 167.8 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (EI): m/z (%) = 282 (3, $[\text{M}]^+$), 261 (10), 226 (47), 209 (19), 181 (100, $[\text{M-Boc}]^+$), 151 (23), 125 (77, $[\text{4-Aminobenzen-1,3-diol}]^+$), 97 (10).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 282.1216; gefunden: 282.1204.

***Tert*-Butyl-2-(3-benzyloxy-5-hydroxyphenylamino)-2-oxoethylcarbamate (151)**



1.50 g *Tert*-Butyl-2-(3,5-dihydroxyphenylamino)acetat (3.20 mmol, 1.6 eq.) wurden zusammen mit 1.50 g K_2CO_3 (3.20 mmol, 1.6 eq.) und 0.65 ml Benzylbromid (937 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.) in 20 ml DMF bei RT 15 h gerührt. Das K_2CO_3 wurde abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/EtOAc 2:1) erbrachte 283 mg Produkt als 1:1 Addukt mit DMF (0.64 mmol, 32%, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$, 372.415 g/mol) in Form eines braunen Öls.

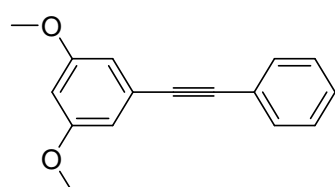
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.88-3.89 (m, 2H, CH_2), 4.93 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.47 (m, 1H, OH), 6.28 (m, 1H, H_{Ar}), 6.53 (m, 1H, H_{Ar}), 6.97 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 7.75 (br s, 1H, NH), 8.34 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.5 (CH_2), 70.3 (CH_2), 77.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.0 (C_{Ar}), 98.8 (CH_{Ar}), 98.9 (CH_{Ar}), 100.3 (CH_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 157.9 ($\text{C}(\text{O})$), 160.3 (C_{Ar}), 168.4 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (EI): m/z (%) = 372 (35, $[M]^+$), 316 (14), 298 (27), 272 (100), 255 (10), 242 (47), 215 (66), 181 (8), 162 (16), 125 (13), 92 (49).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{20}H_{24}O_5N_2$ $[M]^+$: 372.1685; gefunden: 372.1698.

1,3-Dimethoxy-5-(2-phenylethynyl)benzen (133)



700 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.00 mmol, 2.00 mol%) und 760 mg Kupfer(I)iodid (2.00 mmol, 8.00 mol%) wurden in 200 ml wasserfreiem Triethylamin suspendiert. Danach wurden 10.9 g 5-Brom-1,3-dimethoxybenzol (50.0 mmol, 1.0 eq.) und 11 ml Phenylacetylen (0.10 mol, 2.0 eq.) zugegeben. Der Ansatz wurde 8 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand über Kieselgel (Eluent: DCM und MTBE) filtriert. Das Lösungsmittel wurde erneut am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/MTBE 50:1, R_f (Pentan/MTBE 10:1) = 0.41) erbrachte 8.15 g 1,3-Dimethoxy-5-(2-phenylethynyl)benzen (34.2 mmol, 69%, $C_{16}H_{14}O_2$, 238.281 g/mol) als braunes Öl.

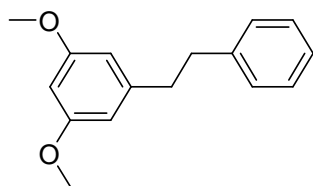
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.81 (s, 6H, 2 x OCH_3), 6.45-6.47 (m, 1H, H_{Ar}), 6.70 (dd, 2H, $J = 2.3$ Hz, $J = 0.5$ Hz, H_{Ar}), 7.33-7.38 (m, 3H, H_{Ar}), 7.52-7.54 (m, 3H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 55.4 (2 x CH_3), 88.9 (C), 89.3 (C), 101.8 (CH_{Ar}), 109.3 (2 x CH_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 124.5 (C_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 131.6 (3 x CH_{Ar}), 160.5 (2 x C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 238 (100, $[M]^+$), 209 (11), 194 (12), 178 (17), 165 (22), 152 (22), 139 (4), 126 (15).

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $C_{16}H_{14}O_2$ $[M]^+$: 238.0993; gefunden: 238.1012.

IR (Reinsubstanz): ν 3001 (w), 2936 (w), 2838 (w), 1590 (s), 1492 (w), 1454 (m), 1420 (m), 1358 (m), 1253 (m), 1237 (w), 1205 (s), 1156 (s), 1064 (s), 833 (m), 756 (s), 690 (s).

1,3-Dimethoxy-5-phenethylbenzen (134)

11.1 g 1,3-Dimethoxy-5-(2-phenylethynyl)benzen (46.6 mmol, 1.0 eq.) wurden in 250 ml MeOH suspendiert, 1.11 g Pd/C (10%, 1.0 Gew% Pd) zugegeben und 3 d bei RT unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Der Ansatz wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde in MTBE aufgenommen, über Kieselgel filtriert (Eluent: MTBE) und das Lösungsmittel erneut am RV entfernt. Das Produkt wurde anschließend am HV getrocknet und ohne weitere Reinigung umgesetzt. Es wurden 11.14 g 1,3-Dimethoxy-5-phenylethylbenzen (46.1 mmol, 99%, C₁₆H₁₈O₂, 242.313 g/mol) als braunes Öl erhalten.

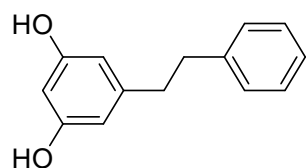
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.86 (*ddd*, 2H, *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.8 Hz, *J* = 8.4 Hz, CH₂), 2.92 (*ddd*, 2H, *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.8 Hz, *J* = 8.4 Hz, CH₂), 3.77 (*s*, 6H, 2 x OCH₃), 6.32 (*t*, 1H, *J* = 2.3 Hz, H_{Ar}), 6.34 (*d*, 2H, *J* = 2.3 Hz, H_{Ar}), 7.18-7.21 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.27-7.30 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 37.7 (CH₂), 38.2 (CH₂), 55.2 (2 x CH₃), 97.9 (CH_{Ar}), 106.5 (2 x CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 141.7 (C_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 160.7 (2 x C_{Ar}).

MS (EI): *m/z* (%) = 242 (59, [M]⁺), 227 (3), 211 (2), 165 (5), 151 (2, [M-PhCH₂]⁺), 138 (3), 121 (4), 108 (3), 91 (35, [PhCH₂]⁺).

HRMS (ESI): *m/z* = berechnet für C₁₆H₁₈O₂ [M]⁺: 242.1306; gefunden: 242.1295.

IR (Reinsubstanz): ν 3026 (w), 2999 (w), 2937 (m), 2836 (w), 1596 (s), 1495 (w), 1460 (s), 1428 (m), 1350 (m), 1294 (m), 1205 (s), 1152 (s), 1064 (s), 830 (m), 697 (s).

5-Phenethylbenzen-1,3-diol (135)

7.74 g 1,3-Dimethoxy-5-phenethylbenzen (32.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 80 ml abs. DCM gelöst, auf -78 °C abgekühlt und 80 ml BBr₃ (1M in DCM, 80.0 mmol, 2.5 eq.) über einen Zeitraum von 15 min. zugegeben. Dann wurde 20 min. bei -78 °C

und 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz vorsichtig in ges. NaHCO_3 -Lsg. gegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und das erhaltene Produkt am HV getrocknet. Es wurden 7.04 g 5-Phenethylbenzen-1,3-diol (32.0 mmol, 99%, $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 214.259 g/mol) als braunes Öl erhalten, welches mit 97%iger Reinheit weiter umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.78-2.83 (*m*, 2H, CH_2), 2.86-2.90 (*m*, 2H, CH_2), 4.73 (*br s*, 2H, OH), 6.19 (*t*, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 6.25 (*d*, 2H, $J = 2.3$ Hz, H_{Ar}), 7.22-7.17 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.27-7.30 (*m*, 2H, H_{Ar}).

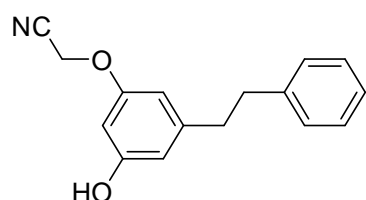
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 37.4 (CH_2), 37.8 (CH_2), 100.5 (CH_{Ar}), 108.1 (2 x CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}), 144.9 (C_{Ar}), 156.6 (2 x C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 214 (67, $[\text{M}]^+$), 199 (2), 165 (4), 152 (3), 136 (3), 123 (68, $[\text{M-PhCH}_2]^+$), 115 (2), 104 (2), 91 (100, $[\text{PhCH}_2]^+$).

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 214.0993; gefunden: 214.0975.

IR (Reinsubstanz): ν 3331 (*s*), 3026 (*w*), 2925 (*w*), 1603 (*s*), 1495 (*m*), 1478 (*m*), 1453 (*m*), 1340 (*m*), 1304 (*m*), 1157 (*s*), 1006 (*m*), 974 (*m*), 830 (*m*), 749 (*m*), 694 (*s*).

(3-Hydroxy-5-phenylethyl-phenoxy)acetonitril (136)



6.11 g 5-Phenethylbenzen-1,3-diol (28.8 mmol, 1.0 eq.), 0.92 ml Chloracetonitril (1.10 g, 14.5 mmol, 0.5 eq.) und 4.03 g K_2CO_3 (29.2 mmol, 1.0 eq.) wurden in 100 ml abs. Aceton suspendiert und 8 h zum Sieden erhitzt. An-

schließend wurde das K_2CO_3 abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/EtOAc 3:1) erbrachte 1.36 g Produkt (5.40 mmol, 37%, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 253.296 g/mol) als beigen Feststoff und 3.50 g Edukt (16.5 mmol, 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.86 (*ddd*, 2H, $J = 2.1$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 9.1$ Hz, CH_2), 2.90 (*ddd*, 2H, $J = 2.1$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 9.1$ Hz, CH_2), 4.69 (*s*, 2H, $\text{NC-CH}_2\text{-O}$), 4.79 (*br s*, 1H, OH), 6.32 (*t*, 1H, $J = 2.3$ Hz, H_{Ar}), 6.33-6.34 (*m*, 1H, H_{Ar}), 6.38-6.39 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.16-7.22 (*m*, 3 H, H_{Ar}), 7.27-7.30 (*m*, 2H, H_{Ar}).

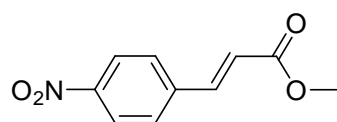
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 37.4 (CH_2), 37.8 (CH_2), 53.6 (CH_2), 100.4 (CH_{Ar}), 107.4 (CH_{Ar}), 110.4 (CH_{Ar}), 115.1 (CN), 126.0 (CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 142.1 (C_{Ar}), 145.2 (C_{Ar}), 156.7 (C_{Ar}), 157.7 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 253 (14, $[\text{M}]^+$), 162 (14), 91 (100, $[\text{PhCH}_2]^+$).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 253.1103; gefunden 253.1103.

9.5. Derivate von (*E*)-4-Aminozimtsäure

(*E*)-4-Nitrozimtsäuremethylester (93)

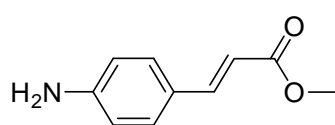


21.6 g (*E*)-4-Nitrozimtsäure (0.11 mol, 1.0 eq.) wurden in 500 ml MeOH gelöst, 20 ml 96%ige H_2SO_4 (0.36 mmol, 3.2 eq.) zugegeben und 4 h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. neutralisiert und mit DCM (3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und dann das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus einer Isopropanol/Aceton-Mischung (1:1) gereinigt. Es wurden 20.3 g (*E*)-4-Nitrozimtsäuremethylester (0.98 mmol, 88%, $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$, 207.182 g/mol) als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.84 (*s*, 3H, CH_3), 6.56 (*d*, 1H, $J = 16.1$ Hz, H_{olef}), 7.66-7.69 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.72 (*d*, 1H, $J = 16.1$ Hz, H_{olef}), 8.23-8.27 (*m*, 2H, H_{Ar}).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[413]

Schmelzpunkt: 133 °C.

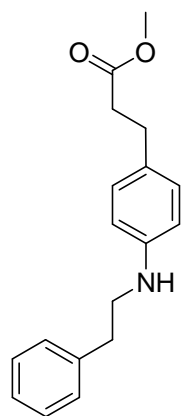
(E)-4-Aminozimtsäuremethylester (92)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 5.87 g (*E*)-4-Nitrozimtsäuremethylester (28.0 mmol, 1.0 eq.) und 23.8 g Zinn(II)dichlorid-Dihydrat (0.11 mmol, 4.0 eq.) erhalten. Der Ansatz wurde 6 h zum Sieden erhitzt. Es wurden 3.13 g Produkt (17.6 mmol, 67%, $C_{10}H_{11}NO_2$, 177.199 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.78 (s, 3H, CH_3), 6.23 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_{olef}), 6.63-6.66 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_{olef}).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

Die 1H -NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[414]

3-(4-(Phenethylamino)phenyl)propansäuremethylester (96)

36 mg 10% Pd/C (10 Gew%) wurden in 10 ml MeOH suspendiert, 354 mg (*E*)-4-Aminozimtsäuremethylester (2.00 mmol, 1.0 eq.) sowie 1.15 ml Benzylcyanid (10.0 mmol, 5.0 eq.) zugegeben und 24 h unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit MTBE nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und das Rohprodukt mittels FC (Pentan/MTBE/ NEt_3 100:25:1) gereinigt. Es wurden 426 mg Produkt (1.50 mmol, 75%, $C_{18}H_{21}NO_2$) als gelber Feststoff erhalten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.58 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 2.84 (t, 2H, $J = 8.5$ Hz, CH_2), 2.92 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 3.39 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 3.67 (s, 3H, CH_3), 3.76 (br s, 1H, NH), 6.56-6.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.01-7.04 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 7.31-7.34 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 30.1 (CH_2), 35.5 (CH_2), 36.1 (CH_2), 45.3 (CH_2), 51.5 (CH_3), 113.3 (2 x CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 146.2 (C_{Ar}), 173.6 ($C(O)$).

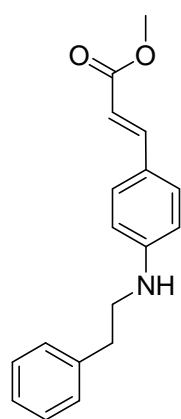
MS (EI): m/z (%) = 283 (10, $[M]^+$), 210 (7), 192 (100), 132 (6), 118 (9), 105 (3), 91 (7), 77 (4), 65 (2).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{18}H_{21}NO_2$ $[M]^+$: 283.1572; gefunden: 283.1572.

IR (Reinsubstanz): ν 3381 (w), 3026 (w), 2956 (w), 2876 (w), 2830 (w), 1727 (s), 1614 (s), 1518 (s), 1481 (m), 1434 (m), 1408 (w), 1368 (m), 1303 (s), 1276 (m), 1245 (s), 1190 (s), 1053 (w), 1010 (w), 976 (m), 897 (w), 829 (s), 792 (s), 749 (s), 699 (s), 592 (w), 526 (w), 495 (w), 459 (w).

Schmelzpunkt: 66 °C.

(*E*)-3-(4-Phenethylamino)zimtsäuremethylester (94)



2.60 g (*E*)-4-Aminozimtsäuremethylester (15.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 100 ml abs. DCE gelöst und danach 5.20 ml Essigsäure (90.0 mmol, 6.0 eq.) sowie 0.58 ml Phenylacetaldehyd (15.0 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und 5 min. bei RT gerührt. Es wurden 8.90 g $NaBH(OAc)_3$ (42.0 mmol, 2.8 eq.) zugegeben und 15 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. neutralisiert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/MTBE 4:1 bis 2:1) erbrachte 2.99 g (*E*)-3-(4-(Phenethylamino)-zimtsäuremethylester (10.6 mmol, 71%, $C_{18}H_{21}NO_2$, 283.365 g/mol) als gelben Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.93 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH_2), 3.45 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 4.10 (br s, 1H, NH), 6.23 (d, 1H, J = 15.9 Hz, H_{olef}), 6.59-6.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.32-7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62 (d, 1H, J = 15.9 Hz, H_{olef}).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 35.3 (CH_2), 44.5 (CH_2), 51.4 (CH_3), 112.4 (CH_{olef}), 112.6 (2 x CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 130.0 (2 x CH_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 145.3 (CH_{olef}), 149.8 (C_{Ar}), 168.2 (C(O)).

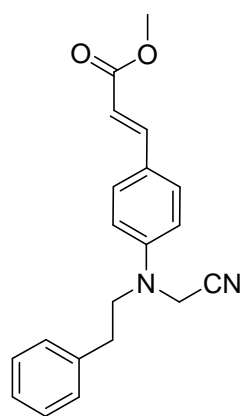
MS (EI): m/z (%) = 281 (31, $[M]^+$), 250 (6, $[M-MeO]^+$), 190 (100), 131 (3).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{18}H_{23}NO_2$ $[M]^+$: 281.1416; gefunden: 281.1413.

IR (Reinsubstanz): ν 3385 (w), 1720 (s), 1615 (m), 1521 (s), 1484 (w), 1452 (w), 1432 (m), 1374 (m), 1320 (m), 1299 (m), 1263 (m), 1165 (s), 1115 (s), 1045 (w), 1030 (w), 948 (w), 919 (w), 824 (s), 797 (m), 773 (s), 748 (s), 697 (s), 592 (w), 562 (w), 506 (m), 447 (w).

Schmelzpunkt: 73 °C.

3-(4-(Cyanmethyl)phenethylamino)phenylzimtsäuremethylester (102)



1.41 g (*E*)-3-(4-Phenethylamino)zimtsäuremethylester (5.01 mmol, 1.0 eq.) wurden zusammen mit 1.05 g K_2CO_3 (7.59 mmol, 1.5 eq.) in 20 ml abs. DMF suspendiert. 3.50 ml Bromacetonitril (6.02 g, 50.0 mmol, 10 eq.) wurden zugetropft und 15 h bei 80 °C gerührt, wobei der Ansatz sich dunkel verfärbte. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz über Kieselgel filtriert, mit MTBE nachgewaschen und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/MTBE 3:1 → Pentan/MTBE 1:1) wurden

1.57 g Produkt (4.85 mmol, 97%, $C_{20}H_{20}N_2O_2$, 320.385 g/mol) als brauner Feststoff erhalten

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.97 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2), 3.68 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3), 4.02 (s, 2H, CH_2), 6.31 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_{olef}), 6.78-6.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.31-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48-7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_{olef}).

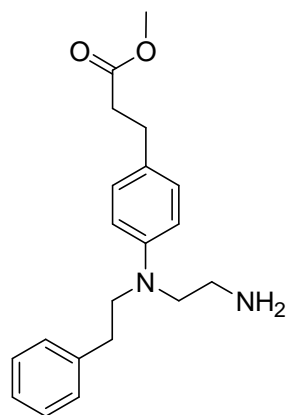
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 33.7 (CH_2), 39.7 (CH_2), 51.5 (CH_2), 53.9 (CH_3), 113.4 (CH_{olef}), 114.5 (C_{Ar}), 115.7 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 126.8 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 129.9 (2 x CH_{Ar}), 138.3 (CH_{Ar}), 144.4 (CH_{olef}), 147.8 (C_{Ar}), 167.9 ($C(O)$).

MS (EI): m/z (%) = 320 (70, $[M]^+$), 289 (20), 244 (4), 224 (100), 218 (7), 189 (45), 158 (21), 125 (4), 105 (4).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{20}H_{20}N_2O_2$ $[M]^+$: 320.1525; gefunden: 320.1525.

IR (Reinsubstanz): ν 3002 (w), 2939 (m), 1694 (s), 1625 (w), 1595 (s), 1519 (s), 1442 (m), 1433 (m), 1391 (m), 1336 (s), 1258 (w), 1188 (m), 1159 (s), 983 (m), 940 (m), 809 (s), 754 (m), 697 (s), 508 (m), 491 (s).

3-(4-(2-Aminoethyl)phenethylamino)phenyl)propionsäuremethylester (103)



360 mg NaBH₄ (10.0 mmol, 10 eq.) wurden in 20 ml abs. THF suspendiert. Dann wurden 0.74 mL TFA innerhalb von 15 min. zugetropft. Zu der klaren Lösung wurden in 5.00 ml abs. THF gelöste 321 mg 3-(4-(Cyanmethyl)phenethylamino)phenyl)zimtsäuremethylester (1.00 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und danach 4 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 3.00 ml Wasser zugefügt und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde in DCM suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NEt₃ 100:10:1) wurden 92 mg Produkt (0.28 mmol, 28%, C₂₀H₂₆N₂O₂, 326.432 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

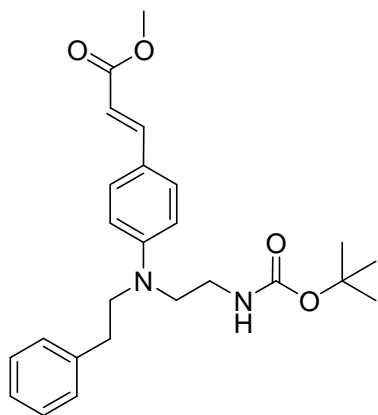
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.50 (*br s*, 2H, NH₂), 2.58-2.62 (*m*, 2H, CH₂), 2.82-2.88 (*m*, 6H, 3 x CH₂), 3.33 (*t*, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 3.52-3.56 (*m*, 2H, CH₂), 3.68 (*s*, 3H, CH₃), 6.71-6.74 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.01-7.07 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.18-7.23 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.31-7.26 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.9 (CH₂), 33.2 (CH₂), 36.0 (CH₂), 39.2 (CH₂), 51.5 (CH₃), 53.4 (CH₂), 53.6 (CH₂), 112.9 (CH_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 128.5 (4 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 139.5 (C_{Ar}), 146.1 (C_{Ar}), 173.6 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 326 (29, [M]⁺), 296 (100, [M-(CH₂-NH₂)]⁺), 253 (19), 235 (62, [M-Benzyl]⁺), 224 (14), 192 (34), 163 (5), 105 (37).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₂₀H₂₆N₂O₂ [M]⁺: 326.1994; gefunden: 326.1994.

3-(4-(2-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl)phenylethyl-amino)phenyl)acrylsäuremethylester (99)



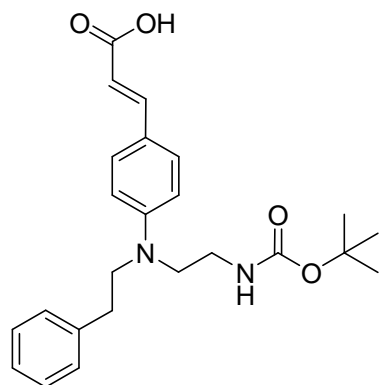
1.10 g (*E*)-4-(Phenethylamino)zimtsäuremethylester (4.00 mmol, 1.0 eq.) und 764 mg Boc-Aminoacetaldehyd (4.80 mmol, 1.2 eq.) wurden in 40 ml DCE suspendiert, 0.70 ml Essigsäure (12.0 mmol, 3.0 eq.) zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Danach wurden 2.37 g $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (11.2 mmol, 2.8 eq.) zugefügt und weitere 6 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit ges. NaHCO_3 -Lsg. neutralisiert und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/MTBE 3:1 bis 1:1) wurden 647 mg Edukt (2.30 mmol, 57%) und 392 mg Produkt (0.93 mmol, 23%, $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$, 424.533 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.87-2.90 (m, 2H, CH_2), 3.21-3.23 (m, 2H, CH_2), 3.39-3.41 (m, 2H, CH_2), 3.57-3.60 (m, 2H, CH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3), 4.59 (br s, 1H, NH), 6.23 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_{olef}), 6.73-6.75 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.32 (m, 3H, H_{Ar}), 7.42-7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_{olef}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 28.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.0 (CH_2), 39.2 (CH_2), 51.5 (CH_3), 53.4 (CH_2), 53.6 (CH_2), 71.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 112.9 (2 x CH_{Ar}), 120.2 (CH_{olef}), 126.2 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 140.1 (C_{Ar}), 142.0 (CH_{olef}), 146.1 (C_{Ar}), 165.4 ($\text{C}(\text{O})$), 173.6 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (ESI): $m/z = 425$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (EI): $m/z =$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 424.2362; gefunden: 424.2362.

(E)-3-(4-(2-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl)phenethylamino)phenyl)acrylsäure (100)

383 mg 4-((Boc-Aminoethylphenethyl)amino)zimtsäuremethylester (0.93 mmol, 1.0 eq.) wurden in 20 ml einer THF/Wasser-Mischung (1:1) suspendiert und 257 mg KOH (4.58 mmol, 5.0 eq.) zugefügt. Es wurde 15 h bei 50 °C gerührt. Der Ansatz wurde mit 1N HCl auf pH = 3 angesäuert und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach

Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 20:1, R_f (DCM/MeOH 10:1) = 0.38) wurden 140 mg Produkt (0.34 mmol, 37%, C₂₄H₃₀N₂O₄, 410.506 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

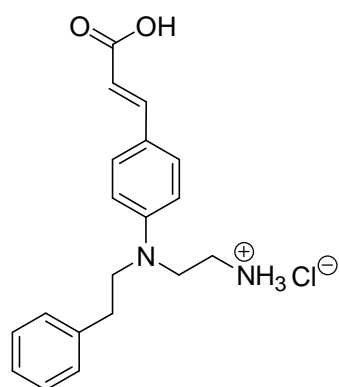
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.87-2.91 (*m*, 2H, CH₂), 3.22-3.24 (*m*, 2H, CH₂), 3.40-3.42 (*m*, 2H, CH₂), 3.60 (*t*, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 6.24 (*d*, 1H, *J* = 15.8 Hz, H_{olef}), 6.76-6.78 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.26 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.31 (*tt*, 2H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.1 Hz, H_{Ar}), 7.46 (*d*, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.71 (*d*, 1H, *J* = 15.8 Hz, H_{olef}).

Das amidische Proton und das der Carbonsäurefunktion sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 27.6 (C(CH₃)₃), 38.1 (CH₂), 39.5 (CH₂), 53.4 (CH₂), 54.3 (CH₂), 70.0 (C(CH₃)₃), 112.9 (2 x CH_{Ar}), 120.2 (CH_{olef}), 126.2 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 140.1 (C_{Ar}), 142.0 (CH_{olef}), 146.1 (C_{Ar}), 164.5 (C(O)), 170.0 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 410 (14, [M]⁺), 366 (11), 319 (30), 310 (21), 280 (100, [M-(Ethylcarbamidsäure-*tert*-butylester)]⁺), 275 (21), 266 (11), 263 (20), 245 (53), 236 (73), 219 (71), 201 (14), 176 (35), 132 (20), 105 (53), 57 (19).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₂₄H₃₀N₂O₄ [M]⁺: 410.2206; gefunden: 410.2206.

3-(4-(2-Amino-ethyl)phenylethyl-amino)phenyl)acrylsäure (101)

100 mg 3-(4-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-ethyl)phenylethyl-amino)phenyl)acrylsäure (0.31 mmol, 1.0 eq.) wurden mit 10 ml 4N Dioxan/HCl-Mischung (40.0 mmol) versetzt und 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abkondensiert, der Rückstand in Et₂O aufgenommen und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Produkt wurde in Form des Hydrochlorides (C₁₉H₂₃ClN₂O₂, 346.851 g/mol) in quantitativer Ausbeute als gelber Feststoff erhalten.

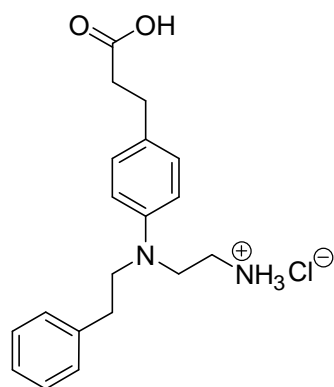
¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ 2.88 (*t*, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 3.08 (*t*, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH₂), 3.54 (*t*, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 3.69-3.73 (*m*, 2H, CH₂), 3.80 (*s*, 3H, NH₃⁺), 6.31 (*d*, 1H, *J* = 15.9 Hz, H_{olef}), 6.87 (*d*, 2H, *J* = 8.9 Hz, H_{Ar}), 7.23-7.26 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.32 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.55 (*d*, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.66 (*d*, 1H, *J* = 15.8 Hz, H_{olef}).

Das Proton der Carbonsäuregruppe ist im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ 34.2 (CH₂), 41.6 (CH₂), 53.4 (CH₂), 60.0 (CH₂), 113.0 (2 x CH_{Ar}), 116.9 (CH_{olef}), 125.7 (C_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 140.1 (C_{Ar}), 141.0 (CH_{olef}), 146.1 (C_{Ar}), 167.5 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 326 (29, [M]⁺), 297 (37), 253 (10), 235 (62), 224 (14), 192 (34), 105 (37).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₁₉H₂₂N₂O₂ [M]⁺: 310.1681; gefunden: 310.1683.

3-(4-(2-Aminoethyl)phenethylamino)phenyl)propionsäure (80)

90 mg 4-((Aminoethyl-phenethyl)amino)propionsäuremethylester (0.28 mmol, 1.0 eq.) wurden mit 1N HCl für 15 h bei 50 °C gerührt und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Produkt wurde in Form des Hydrochlorids (C₁₉H₂₅ClN₂O₂, 348.867 g/mol) als hellgelber Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 2.77 (*t*, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2), 2.84 (*t*, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 3.02 (*t*, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2), 3.16-3.19 (*m*, 2H, CH_2), 3.98-4.03 (*m*, 4H, 2 x CH_2), 7.10-7.12 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.27-7.35 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.47-7.52 (*m*, 4H, H_{Ar}).

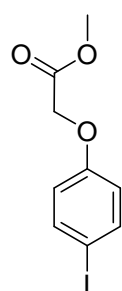
Die aminischen Protonen sowie die OH-Gruppe der Carbonsäurefunktion sind im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 29.8 (CH_2), 30.9 (CH_2), 34.6 (CH_2), 35.0 (CH_2), 54.0 (CH_2), 59.6 (CH_2), 121.8 (2 x CH_{Ar}), 127.4 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 130.9 (2 x CH_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 143.6 (C_{Ar}), 177.5 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (EI): m/z (%) = 313 (49, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 282 (100), 222 (77), 202 (7), 179 (58), 132 (12), 118 (17), 105 (5).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 312.1838; gefunden: 312.1838.

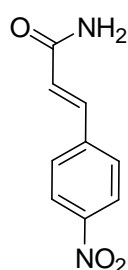
4-Iodphenoxyessigsäuremethylester (80)



9.77 g Iodphenoxyessigsäure (35.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 100 ml Toluol gelöst und mit 180 mg *p*-Toluolsulfonsäure (0.92 mmol, 2.5 mol%) und 2.50 ml MeOH (62.0 mmol, 1.75 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde solange zum Sieden erhitzt, bis das Wasser vollständig mit einem Wasserabscheider aus dem Reaktionsgemisch entfernt worden war. Der Rückstand wurde mit dest. Wasser, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und nochmals mit dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 9.04 g 4-Iodphenoxyessigsäuremethylester (31.0 mmol, 88%, $\text{C}_9\text{H}_9\text{IO}_3$, 292.070 g/mol) in Form eines hellbraunen Feststoffes gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.80 (*s*, 3H, CH_3), 4.60 (*s*, 2H, CH_2), 6.68 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.57 (*m*, 2H, H_{Ar}).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[415]

(E)-4-Nitrozimtsäureamid (108)

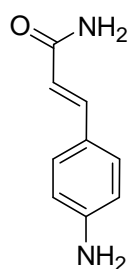
11.4 g (*E*)-4-Nitrozimtsäure (59.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 100 ml CHCl_3 gelöst, mit 7.30 ml SOCl_2 (0.10 mol, 1.7 eq.) versetzt und 2 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel und überschüssiges SOCl_2 wurden unter Vakuum abkondensiert und das erhaltene Säurechlorid sofort in 100 ml CHCl_3 aufgenommen. Diese Lösung wurde vorsichtig zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in 100 ml CHCl_3 gegeben und 15 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit dest. Wasser versetzt und der ausfallende Feststoff abfiltriert. Es wurden 10.3 g 4-(*E*)-Nitrozimtsäureamid (54.0 mmol, 90%, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$, 192.171 g/mol) in Form eines gelben Feststoffs erhalten, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.81 (*d*, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_{olef}), 7.23 (*br s*, 1H, C(O)NHH), 7.52 (*d*, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_{olef}), 7.68 (*br s*, 1H, C(O)NHH), 7.82 (*d*, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.24 (*d*, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[416]

MS (EI): m/z (%) = 192 (96, $[\text{M}]^+$), 191 (100), 178 (85), 145 (44), 130 (49, $[\text{M}-(\text{NO}_2 \text{ und } \text{NH}_2)]$), 118 (23), 102 (42), 90 (23), 77 (17).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 192.0535; gefunden: 192.0536.

(E)-4-Anilinzimtsäureamid (109)

Die Verbindung wurden analog AAV1 aus 10.0 g (*E*)-4-Nitrozimtsäureamid (52.0 mmol, 1.0 eq.) und 47.7 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (0.21 mol, 4.1 eq.) hergestellt. Der Ansatz wurde 8 h zum Sieden erhitzt. Es wurden 3.10 g (*E*)-4-Anilinzimtsäureamid (19.0 mmol, 37%, $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, 162.189 g/mol) in Form eines orange-roten Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.51 (*br s*, 2H, $\text{NH}_2\text{-Ar}$), 6.26 (*d*, 1H, $J = 15.7$ Hz, H_{olef}), 6.24 (*d*, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 6.82 (*br s*, 1H, C(O)NHH), 7.19-7.22 (*m*, 3H, H_{Ar} und H_{olef}), 7.30 (*br s*, 1H, C(O)NHH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 113.6 (2 x CH_{Ar}), 115.8 (CH_{Olef}), 122.1 (C_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Olef}), 150.3 (C_{Ar}), 167.4 ($\text{C}(\text{O})$).

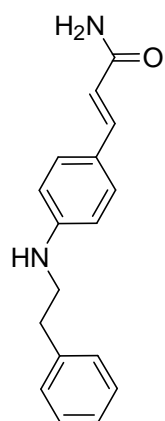
MS (EI): m/z (%) = 162 (100, $[\text{M}]^+$), 146 (76), 133 (18), 117 (66), 106 (18), 91 (43), 65 (23).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 162.0793; gefunden: 162.0788.

IR (Reinsubstanz): ν 3375 (m), 3307 (w), 3180 (s), 1649 (s), 1581 (s), 1514 (s), 1438 (w), 1394 (s), 1283 (m), 1249 (s), 1177 (s), 1096 (m), 970 (s), 823 (s), 503 (s), 405 (s).

Schmelzpunkt: 192 °C.

(*E*)-3-(4-Phenethylaminophenyl)acrylamid (110)



811 mg (*E*-4-Aminozimtsäureamid (5.00 mmol, 1.0 eq.) wurden mit 0.59 ml Phenylacetaldehyd (600 mg, 5.00 mmol, 1.0 eq.) sowie 1.70 ml Essigsäure (1.80 g, 30.0 mmol, 6.0 eq.) in 20 ml DCE gelöst. Es wurde ein Spatel Molsieb (4 Å) hinzugegeben und 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 179 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (15.0 mmol, 3.0 eq.) wurde 4 d bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg. wurde die Reaktionslösung auf pH = 7-8 gebracht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 20:1) lieferte 973 mg Produkt (3.65 mmol, 73%, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, 266.337 g/mol) als gelb-braunen Feststoff.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.81-2.86 (m, 2H, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$), 3.26-3.32 (m, 2H, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$), 6.17 (t, 1H, J = 5.6 Hz, NH), 6.28 (dd, 1H, J = 4.2 Hz, J = 15.7 Hz, H_{Olef}), 6.59-6.62 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.32 (m, 8H, 7 x H_{Ar} und H_{Olef}).

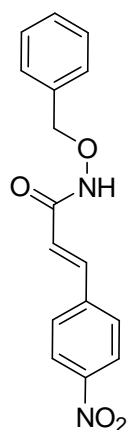
Die amidischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 34.7 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$), 44.2 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$), 111.8 (2 x CH_{Ar}), 115.9 (CH_{olef}), 122.1 (C_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 139.6 (C_{Ar}), 139.9 (CH_{olef}), 149.9 (C_{Ar}), 167.5 (C(O)).

IR (Reinsubstanz): ν 3389 (m), 3187 (m), 3024 (w), 2835 (w), 1641 (m), 1580 (s), 1520 (s), 1396 (m), 1330 (s), 1247 (s), 1177 (s), 1087 (m), 969 (m), 938 (m), 812 (s), 744 (w), 733 (w), 691 (s).

Schmelzpunkt: 163 °C.

(*E*)-*N*-Benzyloxy-4-nitrozimtsäureamid (111)



5.08 g (*E*)-4-Nitrozimtsäure (26.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 100 ml CHCl_3 gelöst, mit 3.78 ml SOCl_2 (52.0 mmol, 2.0 eq.) versetzt und dann 2 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel sowie überschüssiges SOCl_2 wurde unter Vakuum in der Kälte abkondensiert. Der Rückstand wurde in 100 ml CHCl_3 aufgenommen und langsam zu einer Lösung von 4.00 ml Triethylamin (29.0 mmol, 1.1 eq.) und 3.58 g *O*-Benzyl-hydroxylamin (29.0 mmol, 1.1 eq.) in 100 ml CHCl_3 getropft. Der Ansatz wurde 15 h bei RT gerührt, mit dest. Wasser versetzt und der dabei ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Es wurden 6.85 g (*E*)-*N*-Benzyloxy-4-nitrozimtsäureamid (23.0 mmol, 87%, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, 298.293 g/mol) als gelber Feststoff erhalten, welcher ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.87 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.60 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H_{olef}), 7.32-7.41 (m, 5H, H_{Ar}), 7.57 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H_{olef}), 7.82 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.21 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 11.37 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 77.7 (CH_2), 120.6 (CH_{olef}), 124.1 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 140.7 (CH_{olef}), 141.3 (C_{Ar}), 148.3 (C_{Ar}), 160.5 (C(O)).

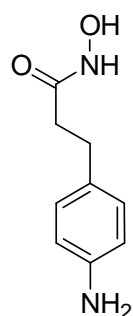
MS (EI): m/z (%) = 298 (65, $[\text{M}]^+$), 281 (13), 176 (60), 130 (7), 106 (10), 91 (100).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 298.0954; gefunden: 298.0929.

IR (Reinsubstanz): ν 3191 (m), 2979 (w), 2937 (w), 1656 (s), 1627 (s), 1593 (m), 1508 (s), 1337 (s), 1197 (w), 1050 (w), 1008 (w), 973 (m), 962 (s), 837 (s), 746 (s), 697 (s), 510 (m).

Schmelzpunkt: 164 °C.

3-Hydroxy-(*E*)-4-zimtsäureamid (113)



500 mg *N*-Benzyloxy-4-nitrozimtsäureamid (1.86 mmol, 1.0 eq.) wurden in 20 ml MeOH zusammen mit 100 mg 10% Pd/C (2 Gew% Pd) suspendiert und 2 d bei RT unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 4:1) wurden 205 mg Produkt (1.38 mmol, 74%, $C_9H_{12}N_2O_2$, 180.204 g/mol) als hellbrauner Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.10-2.13 (*m*, 2H, CH_2), 2.56-2.60 (*m*, 2H, CH_2), 4.78 (*s*, 2H, NH_2), 6.42-6.45 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.78-6.82 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.50 (*s*, 1H, OH), 10.26 (*s*, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 30.1 (CH_2), 34.4 (CH_2), 113.8 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 146.5 (C_{Ar}), 168.4 ($C(O)$).

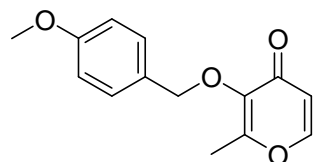
MS (EI): m/z (%) = 180 (42, $[M]^+$), 164 (100), 146 (21), 119 (58), 106 (96), 93 (16), 91 (16), 84 (28), 77 (16).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_9H_{12}N_2O_2$ $[M]^+$: 180.0899; gefunden: 180.0898.

IR (Reinsubstanz): ν 3390 (w), 3211 (s), 1644 (s), 1615 (s), 1578 (m), 1447 (w), 1252 (m), 1065 (m), 996 (s), 819 (s), 796 (m), 667 (m), 579 (m), 521 (s), 495 (s), 411 (m).

9.6. Derivate der Kojisäure und von (L)-Mimosin

3-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methyl-4H-pyran-4-on



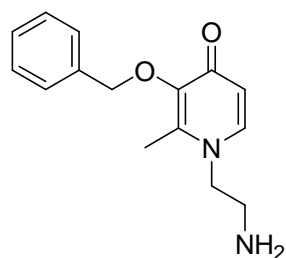
Analog einer Vorschrift von Ma *et al.*^[417] wurden 4.20 g Methylmaltol (33.4 mmol, 1.0 eq.) in 70 ml DMF gelöst. 1.83 g NaOH wurden in 5.00 ml dest. Wasser, in einer Portion in den Ansatz gegeben und 10 min. bei RT gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung zum Sieden erhitzt, bevor 5.00 ml *p*-Methoxybenzylchlorid (5.75 g, 36.7 mmol, 1.1 eq.) langsam in die Lösung getropft wurden. Es wurde weitere 12 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der ölige Rückstand in 100 ml dest. Wasser aufgenommen, wobei ein beiger Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und die wässrige Phase mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE) wurden 832 mg Produkt (3.38 mmol, 10%, C₁₄H₁₄O₄, 246.259 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.06 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.10 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.36 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH), 6.85-6.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH).

MS (EI): *m/z* (%) = 246 (91, [M]⁺), 216 (26, [M-OCH₃]⁺), 122 (67, [1-Methoxy-4-methylbenzen]⁺), 91 (39), 78 (26).

IR (Reinsubstanz): ν 2936 (w), 1716 (m), 1637 (s), 1607 (s), 1512 (s), 1416 (w), 1438 (w), 1391 (w), 1302 (w), 1245 (s), 1170 (s), 1111 (w), 1082 (w), 1029 (m), 960 (w), 915 (w), 818 (s), 774 (w), 600 (w), 551 (w), 514 (w).

1-(2-Aminoethyl)-3-benzyloxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on (177)



Analog einer Vorschrift von Ma *et al.*^[417] wurden 7.00 g 2-Methyl-3-benzyloxy-4H-pyran-4-on (31.4 mmol, 1.0 eq.) in 250 ml Wasser suspendiert. 4.33 ml 1,3-Diaminopropan (3.89 g, 64.8 mmol, 2.0 eq.) wurden in einer Portion in den Ansatz überführt und danach 18 h zum Sieden erhitzt. Die wässrige Phase

wurde mit DCM (4 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NEt₃ 5:1:0.1; R_f(DCM/MeOH/NEt₃ 5:1:0.1) = 0.23) lieferte 3.80 g Produkt (14.7 mmol, 47%, C₁₅H₁₈N₂O₂, 258.316 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl.

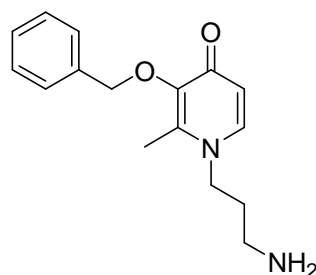
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.74 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, N-CH₂-CH₂-NH₂), 3.82 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, N-CH₂-CH₂-NH₂), 5.02 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.13 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH), 7.32-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 7.55 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[415]

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 11.9 (CH₃), 41.8 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 55.2 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 71.6 (CH₂-Ph), 115.5 (CH), 127.6 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 139.6 (C), 140.6 (CH), 145.0 (C), 171.7 (C(O)).

1-(3-Aminopropyl)-3-benzyloxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (184)



Analog einer Vorschrift von Ma *et al.*^[415] wurden 4.00 g 2-Methyl-3-benzyloxy-4*H*-pyran-4-on (18.5 mmol, 1.0 eq.) in 100 ml Wasser suspendiert. 3.10 ml 1,3-Diaminopropan (2.74 g, 37.0 mmol, 2.0 eq.) wurden in einer Portion in den Ansatz überführt und danach über 12 h zum Sieden erhitzt.

Die wässrige Phase wurde mit DCM (4 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NEt₃ 5:1:0.1) wurden 2.03 g Produkt (7.45 mmol, 40%, C₁₆H₂₀N₂O₂, 272.342 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

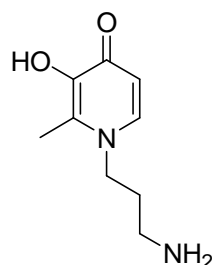
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.57-1.69 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.65 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 3.84 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 5.15 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.36 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH), 7.24-7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 7.35-7.37 (m, 2H, H_{Ar} und CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 11.4 (CH_3), 33.5 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 37.9 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 50.4 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 71.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 115.8 (CH), 127.6 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.0 (CH_{Ar}), 128.3 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 137.7 (C_{Ar}), 139.3 (CH), 140.5 (C), 145.2 (C), 171.6 (C(O)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 12.3 (CH_3), 33.3 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 38.0 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 50.9 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 72.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 117.0 (CH), 127.8 (CH_{Ar}), 128.1 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128.9 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 137.4 (C_{Ar}), 138.4 (CH), 140.8 (C), 145.9 (C), 173.2 (C(O)).

1-(3-Aminopropyl)-3-hydroxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (178)

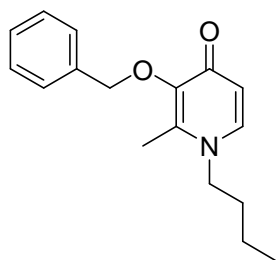


Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 200 mg 1-(3-Aminopropyl)-3-benzyloxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (0.73 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 127 mg Produkt (0.70 mmol, 95%, $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, 182.219 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.67-1.72 (*m*, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 2.29 (*s*, 3H, CH_3), 2.55 (*t*, 2H, $J = 6.6$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 3.96-4.00 (*m*, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 6.10 (*d*, 1H, $J = 7.3$ Hz, CH), 7.56 (*d*, 1H, $J = 7.3$ Hz, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 11.2 (CH_3), 33.3 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 37.9 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 50.5 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 110.4 (CH), 128.5 (C), 137.5 (CH), 145.4 (C), 168.7 (C(O)).

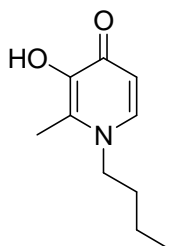
3-Benzoyloxy-1-butyl-2-methyl-1H-pyridin-4-on (181)

Die Verbindung wurde gemäß AAV2b aus 1.50 g 2-Methyl-3-benzyloxy-4H-pyran-4-on (6.95 mmol, 1.0 eq.), 1.03 ml Butylamin (760 mg, 10.4 mmol, 1.5 eq.) sowie 2.00 ml 1N NaOH-Lsg. (2.00 mmol, 0.3 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NEt₃ 10:1:0.1) lieferte 380 mg Produkt (1.40 mmol, 20%, C₁₇H₂₁NO₂, 271.354 g/mol) als gelbes, viskoses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.26 (qd, 2H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 14.7 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.51-1.59 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 3.66-3.70 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 5.18 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.36 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH), 7.14 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH), 7.25-7.30 (m, 3H, H_{Ar}), 7.35-7.37 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (CH₃), 13.5 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 32.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 53.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 72.8 (CH₂-Ph), 117.1 (CH), 127.8 (CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 138.0 (CH), 140.5 (C), 145.9 (C), 173.1 (C(O)).

IR (Reinsubstanz): ν 3052 (w), 2957 (w), 2929 (w), 2871 (w), 1623 (m), 1566 (m), 1529 (m), 1505 (s), 1347 (m), 1229 (s), 1164 (m), 1132 (m), 1033 (m), 854 (w), 823 (s), 784 (w), 747 (w), 734 (w), 663 (w), 598 (w), 581 (w), 539 (w), 509 (s), 462 (w).

1-Butyl-3-hydroxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on (179)

Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 600 mg 3-Benzoyloxy-1-butyl-2-methyl-1H-pyridin-4-on (2.21 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 400 mg Produkt (2.20 mmol, 99%, C₁₀H₁₅NO₂, 181.232 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.30 (s, 2H, *J* = 7.3 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.63 (sext, 2H, *J* = 7.4 Hz, N-CH₂-CH₂-

CH₂-CH₃), 2,33 (s, 3H, CH₃), 3.99 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 6.34 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH), 7.7 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH).

Das Signal der Hydroxylfunktion ist im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 11.4 (CH₃), 13.3 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 18.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 32.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 53.1 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 110.3 (CH), 130.8 (C), 137.6 (C), 144.8 (CH), 166.7 (C(O)).

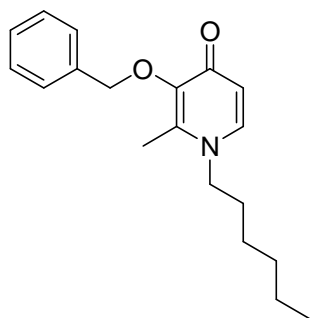
MS (EI): m/z (%) = 181 (100, [M]⁺), 166 (32), 152 (65), 139 (57), 125 (92, [3-Hydroxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on+H]⁺), 33 (23).

HRMS (EI): m/z = berechnet für C₁₀H₁₅O₂N [M]⁺: 181.1103; gefunden: 181.1105.

IR (Reinsubstanz): ν 3051 (w), 2958 (w), 2929 (w), 2871 (w), 1623 (m), 1566 (m), 1529 (m), 1505 (s), 1346 (m), 1276 (w), 1229 (s), 1164 (w), 1132 (w), 1033 (m), 855 (m), 835 (m), 784 (w), 747 (w), 734 (w), 644 (w), 598 (w), 581 (w), 539 (w), 508 (m), 461 (w).

Schmelzpunkt: 105 °C.

3-Benzoyloxy-1-hexyl-2-methyl-1H-pyridin-4-on (182)



Die Verbindung wurde gemäß AAV2b aus 1.50 g 2-Methyl-3-benzyloxy-4H-pyran-4-on (6.95 mmol, 1.0 eq.), 1.77 ml Hexylamin (1.35 g, 10.4 mmol, 1.5 eq.) sowie 2.00 ml 1N NaOH-Lsg. (2.00 mmol, 0.3 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 8:2) lieferte 1.38 g Produkt (4.61 mmol, 66%, C₁₉H₂₅NO₂, 299.407 g/mol) als oranges, hochviskoses Öl.

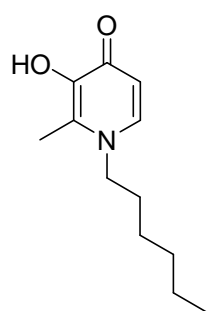
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.20-1.26 (m, 6H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.52-1.60 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 3.66-3.69 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 5.18 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.36 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, CH), 7.14 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, CH), 7.24-7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 7.35-7.37 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 12.2 (CH_3), 13.8 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 22.3 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 25.8 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 30.6 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 31.1 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 53.7 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 72.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 117.1 (CH), 127.8 (CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 138.0 (CH), 140.5 (C), 145.9 (C), 173.2 (C(O)).

Die ^1H - und ^{13}C -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[418]

MS (EI): m/z = 299 (100, $[\text{M}]^+$), 208 (43, $[\text{M-Benzyl}]^+$), 193 (36, $[\text{1-Hexyl-2-methyl-1H-pyridin-4-on}]^+$), 91 (26, $[\text{Toluol-H}]^+$).

1-Hexyl-3-hydroxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on (179)



Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 600 mg 3-Benzoyloxy-1-hexyl-2-methyl-1H-pyridin-4-on (2.00 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 343 mg Produkt (1.64 mmol, 82%, $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 209.285 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.85 (t , 3H, J = 6.6 Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.20-1.26 (m , 6H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.59-1.63 (m , 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.28 (s , 3H, CH_3), 3.91 (t , 2H, J = 7.6 Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 6.10 (d , 1H, J = 7.3 Hz, CH), 7.55 (d , 1H, J = 7.3 Hz, CH).

Das Proton der Hydroxylfunktion ist im Spektrum nicht aufgelöst.

Die gemessenen ^1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[419]

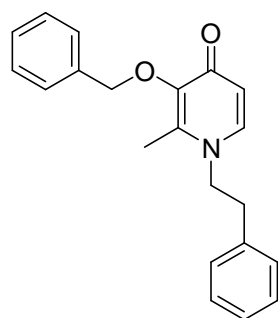
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 11.2 (CH_3), 13.7 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 21.8 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 25.2 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 30.0 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 30.6 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 52.6 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 111.2 (CH), 128.2 (C), 137.4 (C), 145.5 (CH), 168.7 (C(O)).

MS (EI): m/z (%) = 209 (100, $[\text{M}]^+$), 194 (29, $[\text{M-OH}]^+$), 180 (14, $[\text{1-Hexyl-1H-pyridin-4-on+H}]^+$), 166 (34), 152 (48), 139 (57), 125 (70).

IR (Reinsubstanz): ν 2925 (m), 2853 (m), 1625 (s), 1573 (s), 1506 (s), 1347 (m), 1217 (s), 1038 (m), 841 (s), 750 (m), 678 (w), 608 (m), 580 (w), 543 (m), 509 (s), 436 (m).

Schmelzpunkt: 126 °C.

3-Benzoyloxy-2-methyl-1-phenylethyl-1H-pyridin-4-on



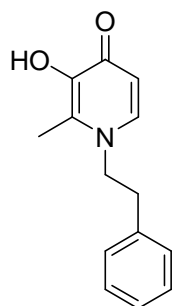
Die Verbindung wurde gemäß AAV2b aus 1.50 g 2-Methyl-3-benzyloxy-4H-pyran-4-on (6.95 mmol, 1.0 eq.), 1.31 ml 2-Phenylethylamin (1.26 g, 10.4 mmol, 1.5 eq.) und 2.00 ml 1N NaOH. (2.00 mmol, 0.3 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NEt₃ 10:1:0.1) lieferte 1.36 g Produkt (4.26 mmol, 61%, C₂₁H₂₁NO₂, 319.397 g/mol) als oranges, hochviskoses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.99 (s, 3H, CH₃), 2.85 (t, 2H, J = 7.0 Hz, N-CH₂-CH₂-Ph), 3.93 (t, 2H, J = 7.0 Hz, N-CH₂-CH₂-Ph), 5.19 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.26 (d, 1H, J = 7.5 Hz, CH), 6.93-6.96 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22-7.33 (m, 7H, H_{Ar}), 7.37-7.40 (m, 2H, H_{Ar} und CH).

Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[420]

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (CH₃), 36.9 (N-CH₂-CH₂-Ph), 54.9 (N-CH₂-CH₂-Ph), 72.8 (CH₂-Ph), 116.7 (CH), 127.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 138.1 (CH), 140.1 (C), 145.7 (C), 173.0 (C(O)).

MS (EI): m/z (%) = 319 (100, [M]⁺), 228 (45, [M-Benzyl]⁺), 105 (41, [Ethylbenzol-H]⁺), 104 (41, [Ethylbenzol-2H]⁺), 91 (28, [Toluol]⁺).

3-Hydroxy-2-methyl-1-phenylethyl-1*H*-pyridin-4-on (183)

Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 600 mg 3-Benzoyloxy-2-methyl-1-phenethyl-1*H*-pyridin-4-on (1.88 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 398 mg Produkt (1.74 mmol, 92%, C₁₄H₁₅NO₂, 229.274 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.95 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, N-CH₂-CH₂-Ph), 4.14 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, N-CH₂-CH₂-Ph), 6.04 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH), 7.19-7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.44 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, CH).

Das Signal der Hydroxylgruppe ist im Spektrum nicht aufgelöst.

Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[418]

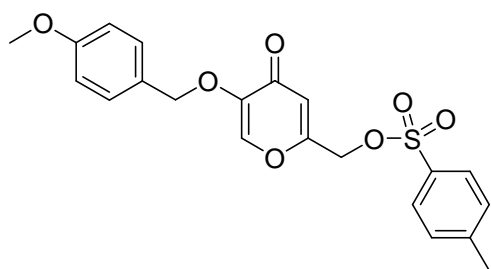
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 11.1 (CH₃), 36.2 (N-CH₂-CH₂-Ph), 53.7 (N-CH₂-CH₂-Ph), 110.3 (CH), 126.5 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 137.4 (CH), 145.2 (2 x C), 168.7 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 229 (100, [M]⁺), 138 (49, [3-Hydroxy-1,2-dimethyl-1*H*-pyridin-4-on]⁺), 125 (37), 105 (47).

IR (Reinsubstanz): ν 3410 (w), 3198 (w), 1624 (m), 1557 (m), 1505 (s), 1469 (w), 1452 (w), 1396 (w), 1345 (m), 1268 (m), 1231 (s), 1158 (m), 1041 (m), 999 (w), 902 (w), 824 (w), 815 (w), 746 (s), 701 (s), 561 (m), 535 (s), 497 (s), 483 (s).

Schmelzpunkt: Zersetzung bei 160 °C.

Toluol-4-sulfonsäure-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-oxo-4*H*-pyran-2-ylmethylester (259)



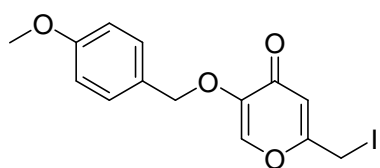
4.00 g 2-Hydroxymethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-on wurden in 100 ml DCM gelöst und 2.42 ml Triethylamin (1.70 g, 16.8 mmol, 1.1 eq.) in einer Portion in den Ansatz überführt. 3.20 g *p*-Toluosulfonsäurechlorid (16.8 mmol, 1.1 eq.) wurden in 30 ml DCM gelöst und langsam in die

Reaktionslösung getropft. Die hellbraune, klare Lösung wurde für 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV auf 90 ml eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 100 ml EtOAc versetzt, die organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen (3 x 100 ml) und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand, ein grün-braunes, viskoses Öl, mit einer Isohexan/Et₂O-Mischung (1:1) überschichtet. Es bildete sich ein brauner Feststoff, der mittels FC (MTBE) weiter gereinigt wurde. Es wurden 3.80 g Produkt (9.12 mmol, 60%, C₂₁H₂₀O₇S, 416.444 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.24 (s, 3H, CH₃), 3.59 (s, 3H, CH₃), 4.57 (s, 2H, CH₂), 4.75 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.12 (s, 1H, CH), 6.66-6.68 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.07-7.15 (*m*, 5H, CH und 4 x H_{Ar}), 7.56-7.58 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 40.9 (CH₃), 55.3 (OMe), 65.8 (CH₂), 71.8 (CH₂), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 115.0 (2 x CH_{Ar}), 115.5 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (CH_{Ar}), 129.6 (2 x CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 141.9 (C_{Ar}), 145.2 (C_{Ar}), 145.7 (C), 147.2 (C_{Ar}), 159.8 (C_{Ar}), 161.3 (C), 174.5 (C(O)).

2-Iodmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-on (261)



5.34 g Methansulfonsäure-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-oxo-4*H*-pyran-2-ylmethylester (15.7 mmol, 1.0 eq.) wurde in 80 ml DMF gelöst und 5.90 g NaI (39.3 mmol, 2.5 eq.) in einer Portion zugegeben. Der Ansatz wurde 3 h bei RT gerührt. Die rot-braune Lsg. wurde mit 50 ml dest. Wasser versetzt, mit EtOAc (2 x 80 ml) extrahiert und die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV ent-

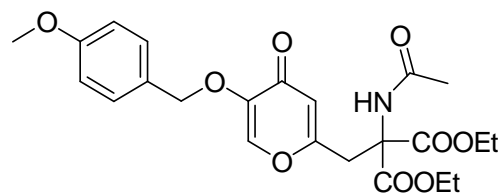
fernt und das Rohprodukt mittels FC (MTBE) gereinigt. Es wurden 5.26 g Produkt (14.1 mmol, 60%, $C_{14}H_{13}IO_4$, 372.155 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

1H -NMR (500 MHz, Aceton- d_6): δ 3.79 (s, 3H, MeO), 4.39 (s, 2H, CH_2 -I), 4.95 (s, 2H, CH_2 -Ph), 6.49 (s, 1H, CH), 6.92-6.94 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.96 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (125 MHz, Aceton- d_6): δ 42.9 (CH_2 -I), 56.5 (CH_3), 72.9 (Ar- CH_2 -O), 114.9 (CH), 115.6 (2 x CH_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 131.7 (2 x CH_{Ar}), 143.9 (CH), 149.1 (C_{Ar}), 161.7 (C_{Ar}), 165.9 (C_{Ar}), 175.3 (C(O)).

MS (ESI): m/z = 395 $[M+Na]^+$, 767 $[2M+Na]^+$.

2-Acetylamino-2-(5-(4-methoxybenzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethyl)malonsäurediethylester (262)



880 mg 2-Acetylaminalonsäurediethylester (4.05 mmol, 1.0 eq.) wurden in 30 ml *tert*-BuOH gelöst, 6.80 ml Kalium-*tert*-butanolat (1M in *tert*-BuOH, 6.80 mmol, 1.60 eq.) in den Ansatz überführt und 10 min. bei RT gerührt. 2.53 g 2-Iodmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4H-pyran-4-on (4.05 mmol, 1.0 eq.) wurden in 30 ml *tert*-BuOH gelöst, langsam in den Ansatz getropft und 5 h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde mit 50 ml dest. Wasser versetzt und anschließend mit Et_2O (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC ($EtOAc$) lieferte 1.72 g Produkt (3.73 mmol, 92%, $C_{23}H_{27}NO_9$, 461.462 g/mol) als gelben Feststoff.

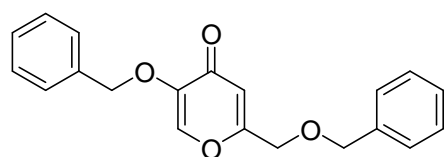
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (t, 6H, J = 7.1 Hz, O- CH_2 - CH_3), 1.98 (s, 3H, C(O)- CH_3), 3.57 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 4.21-4.27 (m, 4H, O- CH_2 - CH_3), 4.94 (s, 2H, CH_2 -Ph), 6.14 (s, 1H, CH), 6.73 (s, 1H, NH), 6.85-6.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39 (s, 1H, CH).

Das amidische Proton ist im Spektrum nicht aufgelöst.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.9 (O-CH₂-CH₃), 22.8 (C(O)-CH₃), 36.4 (CH₂), 55.2 (MeO), 63.2 (O-CH₂-CH₃), 64.9 (C), 71.6 (CH₂-Ph), 113.9 (2 x CH_{Ar}), 116.5 (CH), 127.6 (C_{Ar}), 129.6 (2 x CH_{Ar}), 141.6 (CH), 147.0 (C_{Ar}), 159.7 (C_{Ar}), 162.7 (C(O)), 166.7 (C(O)), 169.4 (C(O)), 174.3 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 461 (33, [M]⁺), 122 (43).

5-Benzoyloxy-2-benzoyloxymethyl-4*H*-pyran-4-on (227)

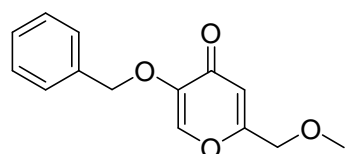


Analog einer Vorschrift von Ellis *et al.* wurden 93 mg NaH (3.89 mmol, 1.2 eq.) unter Inertgasbedingungen in 10 ml abs. THF suspendiert. 700 mg 5-Benzoyloxy-2-hydroxymethyl-4*H*-pyran-4-on (3.24 mmol, 1.0 eq.) wurden in 15 ml abs. THF gelöst, langsam in den Ansatz getropft und 30 min. bei RT gerührt. 0.46 ml Benzylbromid (660 mg, 3.89 mmol, 1.2 eq.) wurden langsam in die Reaktionslösung gegeben und danach wurde 15 h bei RT gerührt. Das überschüssige NaH wurde mit ca. 20 ml dest. Wasser hydrolysiert und mit ges. NH₄Cl-Lsg. pH = 7 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (MTBE/Isohexan 8:2) gereinigt. Es wurden 233 mg Produkt (1.00 mmol, 31%, C₂₀H₁₈O₄, 322.355 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.27 (s, 2H, CH₂), 4.57 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.06 (s, CH₂-Ph), 6.49 (s, 1H, CH), 7.31-7.37 (*m*, 10 H, H_{Ar}), 7.51 (s, 1H, CH).

MS (EI): m/z (%) = 232 (100, [M-Benzyl]⁺), 214 (21), 210 (33), 126 (51), 91 (68, [Toluol]⁺), 65 (21).

5-Benzoyloxy-2-methoxymethyl-4*H*-pyran-4-on (226)



Analog einer Vorschrift von Ellis *et al.*^[421] wurden 1.50 g 5-Benzyl-oxy-2-hydroxymethyl-4*H*-pyran-4-on (6.45 mmol, 1.0 eq.) unter Inertgasbedingungen in 20 ml abs. DMF gelöst und 2.10 ml Methyljodid (32.3 mmol, 5.0 eq.) in einer Portion in den Ansatz überführt. Die Mischung wurde 30 min. bei RT gerührt, währenddessen 400 mg NaH (60% in Mineralöl) (12.9 mmol, 2.0 eq.) unter Argonatmosphäre mit Pentan (2 x 4.00

ml) gewaschen wurden. Das Pentan wurde unter Vakuum entfernt und die DMF-Lösung sehr langsam unter Kühlung (Eisbad) zum NaH getropft. Die orange-rote Lösung wurde 14 h bei RT gerührt und der Ansatz danach mit 30 ml konz. 28%iger Ammoniak-Lsg. versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan) lieferte als Nebenprodukt 217 mg 5-Benzyloxy-2-(1-methoxyethyl)-4*H*-pyran-4-on (0.83 mmol, 13%) sowie 280 mg Produkt (1.14 mmol, 17%, C₁₄H₁₄O₄, 246.259 g/mol) als gelben Feststoff.

5-Benzyloxy-2-methoxymethyl-4*H*-pyran-4-on:

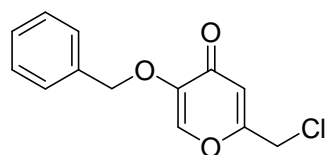
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.38 (s, 3H, CH₃), 4.18 (s, 2H, CH₂), 5.03 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.41 (s, 1H, CH), 7.28-7.37 (m, 5H, H_{Ar}), 7.50 (s, 1H, CH).

Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[419]

5-Benzyloxy-2-(1-methoxyethyl)-4*H*-pyran-4-on:

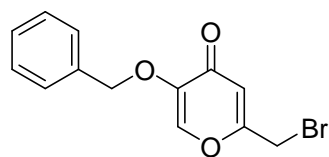
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH-CH₃), 3.30 (s, 3H, CH₃), 4.01 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz, CH-CH₃), 5.05 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.41 (s, 1H, CH), 7.28-7.36 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.54 (s, 1H, CH).

5-Benzyloxy-2-chlormethyl-4*H*-pyran-4-on



Es wurden 2.32 g 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-4*H*-pyran-4-on (10.0 mmol, 1.0 eq.) in 7.00 ml DCM suspendiert, bevor 6.00 ml SOCl₂ (82.3 mmol, 8.2 eq.) langsam zu dem Ansatz gegeben wurden. Es bildet sich eine gelbe, klare Lösung, die 1 h bei RT gerührt wurde. Das Lösungsmittel sowie überschüssiges SOCl₂ wurden unter Vakuum in der Kälte abdestilliert. Es wurden 2.10 g Produkt (8.38 mmol, 84%, C₁₃H₁₁ClO₃, 250.678 g/mol) als gelber, pulveriger Feststoff erhalten, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

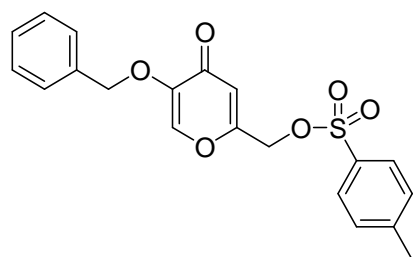
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.27 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.06 (s, 2H, CH₂-Cl), 6.47 (s, 1H, CH), 7.32-7.40 (m, 5H, H_{Ar}), 7.55 (s, 1H, CH).

5-Benzyloxy-2-bromomethyl-4H-pyran-4-on (264)

500 mg Toluol-4-sulfonsäure-5-benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethylester (1.29 mmol, 1.0 eq.) wurden in 10 ml DMF gelöst. 330 mg NaBr (3.23 mmol, 1.0 eq.) wurden in einer Portion in den Ansatz überführt, 18 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE) lieferte 375 mg Produkt (1.27 mmol, 98%, $C_{13}H_{11}BrO_3$, 295.129 g/mol) als weißen Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.14 (s, 2H, CH_2 -Br), 5.07 (s, 2H, CH_2 -Ph), 6.45 (s, 1H, CH), 7.31-7.40 (m, 5H, H_{Ar}), 7.56 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 26.2 (CH_2 -Br), 71.9 (CH_2 -Ph), 115.0 (CH), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 141.6 (CH), 147.2 (C), 161.6 (C), 174.3 (C(O)).

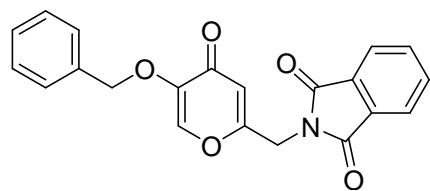
Toluol-4-sulfonsäure-5-benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethylester (144)

Analog einer Vorschrift von Thomas^[422] wurden 2.56 g 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-4H-pyran-2-on (11.1 mmol, 1.0 eq.) in 40 ml Aceton suspendiert und 2.12 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (11.1 mmol, 1.0 eq.) in einer Portion in die Suspension überführt. 500 mg NaOH (12.5 mmol, 1.13 eq.) wurden in 3.00 ml dest. Wasser gelöst und in einer Portion in den Ansatz gegeben. Die Reaktionslösung wurde 45 min. bei RT gerührt und danach soviel Wasser hinzugefügt, bis ein weißer Niederschlag ausfiel. Nach 10 min. Rühren bei RT wurde der Feststoff abfiltriert und mit einer MeOH/Wasser-Mischung (1:1) gewaschen. Der Feststoff wurde aus einer EtOAc/Petrolether (40-60 °C)-Mischung (1:1) umkristallisiert und 3.25 g Produkt (7.81 mmol, 70%, $C_{20}H_{18}O_6S$, 386.418 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.44 (s, 3H, CH_3), 4.77 (s, 2H, CH_2), 5.02 (s, 2H, CH_2 -Ph), 6.33 (s, 1H, CH), 7.33-7.36 (m, 7H, H_{Ar}), 7.45 (s, 1H, CH), 7.76-7.78 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6 (CH_3), 65.9 (CH_2), 71.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 115.4 (CH), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 130.0 (2 x CH_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 141.4 (CH), 145.7 (C_{Ar}), 147.3 (C_{Ar}), 158.6 (C_{Ar}), 173.8 ($\text{C}(\text{O})$).

2-Phthalimidomethyl-5-benzyloxy-4H-pyran-4-on (223)



Analog einer Vorschrift von Ma *et al.*^[415] wurden 12.6 g Triphenylphosphin (48.0 mmol, 1.2 eq.) in 120 ml THF gelöst und 7.00 g Phthalimid (48.0 mmol, 1.2 eq.) in einer Portion in den Ansatz überführt. Der

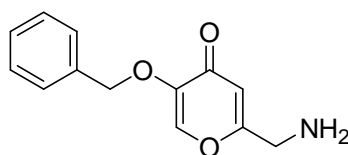
Ansatz wurde 10 min. bei RT gerührt, bevor in 50 ml THF gelöste 9.28 g 2-Hydroxymethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4H-pyran-4-on (40.0 mmol, 1.0 eq.) langsam in den Ansatz gegeben wurden. Die Suspension wurde mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und mit 7.60 ml DEAD (8.40 g, 48.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Der Ansatz wurde 1 h weiter bei 0 °C gerührt, langsam auf RT erwärmt und weitere 12 h bei RT gerührt. Der über Nacht ausgefallene weiße Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit THF gewaschen. Es wurden 9.05 g Produkt (25.0 mmol, 63%, $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_5$, 361.348 g/mol) als weißer, pulveriger Feststoff erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.67 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.91 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.47 (s, 1H, CH), 7.32-7.41 (m, 5H, H_{Ar}), 7.83-7.93 (m, 4H, H_{Ar}), 8.17 (s, 1H, CH).

Die gemessenen ^1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[415]

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.67 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.03 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.34 (s, 1H, CH), 7.30-7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 7.48 (s, 1H, CH), 7.76-7.78 (m, 2H, H_{Ar}), 7.88-7.90 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 38.3 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 71.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 113.7 (CH), 123.8 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 134.5 (2 x CH_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 141.3 (CH), 147.2 (C), 161.0 ($\text{C}(\text{O})$), 167.1 (2 x $\text{C}(\text{O})$), 174.2 ($\text{C}(\text{O})$).

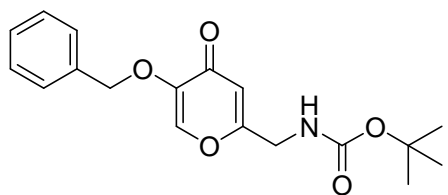
2-Aminomethyl-5-benzyloxy-4H-pyran-4-on

Analog einer Vorschrift von Ma *et al.*^[415] wurden in 150 ml EtOH 5.40 g 2-Phthalimidomethyl-5-benzyloxy-4H-pyran-4-on (15.0 mmol, 1.0 eq.) suspendiert. 1.06 g Hydrazin-Monohydrat (20.0 mmol, 1.33 eq.) wurden zu dem Ansatz gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h zum Sieden erhitzt, wobei ein weißer, flockiger Niederschlag ausfiel. Der Ansatz wurde vorsichtig mit 1N HCl auf pH = 1 gebracht und das Lösungsmittel unter Normaldruck abdestilliert. Der braun-orangene Rückstand wurde in 50 ml dest. Wasser suspendiert, mit 6N NaOH-Lsg. auf pH = 12 eingestellt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 2.31 g 2-Aminomethyl-5-benzyloxy-4H-pyran-4-on (9.99 mmol, 67%, C₁₃H₁₃NO₃, 231.247 g/mol) als dunkelbraunen Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.82 (*br s*, 2H, NH₂), 3.65 (*s*, 2H, CH₂-NH₂), 5.05 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.39 (*s*, 1H, CH), 7.32-7.37 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.50 (*s*, 1H, CH).

Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[415]

MS (EI): *m/z* (%) = 231 (100, [M]⁺), 125 (34), 91 (65).

(5-Benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethyl)tert-butylcarbamate (224)

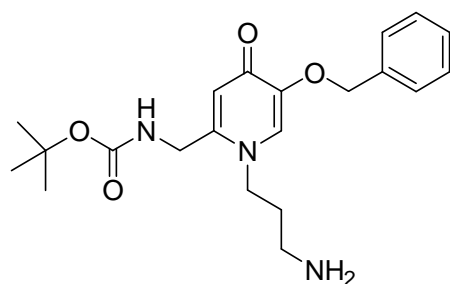
2.00 g 2-Aminomethyl-5-benzyloxy-4H-pyran-4-on (8.60 mmol, 1.0 eq.) wurden in THF gelöst. 420 mg NaOH (10.3 mmol, 1.2 eq.) wurden in 6.00 ml einer THF/Wasser-Mischung (1:1) gelöst und langsam zu dem Ansatz gegeben. Die Reaktionslösung wurde 10 min. bei RT gerührt, bevor in 15 ml THF gelöste 2.84 g Boc₂O (10.3 mmol, 1.5 eq.) in einer Portion gegeben wurden und der Ansatz für 12 h bei RT gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt, der Rückstand in EtOAc gelöst und die organische Phase mit 10%iger HCl-Lsg. (2 x 15 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen (2 x 20 ml) und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC

(MTBE) lieferte 1.98 g Produkt (5.98 mmol, 69%, $C_{18}H_{21}NO_5$, 331.363 g/mol) als beigen Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 4.00 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz, CH_2-NH), 4.93 (s, 2H, CH_2-Ph), 6.17 (s, 1H, CH), 7.31-7.43 (m, 5H, H_{Ar}), 7.50 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, NH), 8.19 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ 28.0 ($C(CH_3)_3$), 40.9 (CH_2-NH), 70.5 (CH_2-Ph), 78.4 ($C(CH_3)_3$), 111.5 (CH), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 141.3 (CH), 146.5 (C), 155.5 ($C(O)$), 165.5 ($C(O)$), 172.9 (C).

(1-(3-Aminopropyl)-5-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-ylmethyl)tert-butylcarbamat (225)

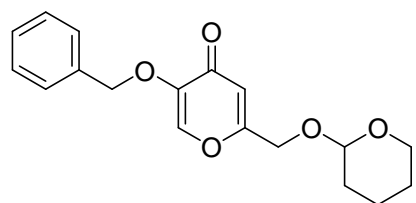


Die Verbindung wurde gemäß AAV2a aus 1.00 g (5-Benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethyl)-tert-butylcarbamat (3.02 mmol, 1.0 eq.) und 0.50 ml 1,3-Diaminopropan (450 mg, 6.04 mmol, 2.0 eq.) erhalten. Der Ansatz wurde 48 h zum Sieden erhitzt.

Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/ NEt_3 10:2:0.2) lieferte 768 mg Produkt (1.98 mmol, 66%, $C_{21}H_{29}N_3O_4$, 387.473 g/mol) als oranges, hochviskoses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.77-1.79 (m, 2H, $N-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$), 2.60 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, NH_2), 3.35-3.38 (m, 4H, $J = 7.3$ Hz, $N-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$), 4.09 (s, 2H, CH_2), 4.99 (s, 2H, CH_2), 5.34 (s, 1H, CH), 6.08 (s, 1H, CH), 7.30-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 7.59 (s, 1H, NH).

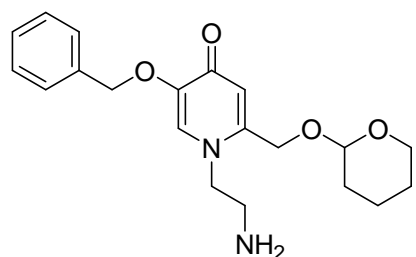
^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ 28.1 ($C(CH_3)_3$), 31.8 ($N-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$), 37.1 ($N-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$), 49.0 ($N-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$), 51.9 (NH- CH_2), 62.5 ($C(CH_3)_3$), 70.5 (CH_2-Ph), 114.8 (CH), 127.7 (CH_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 136.9 (CH), 146.4 (C), 146.9 (C_{Ar}), 155.4 (C), 171.3 ($C(O)$), 173.1 ($C(O)$).

5-Benzyloxy-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-4H-pyran-4-on (218)

2.00 g 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-4H-pyran-2-on (8.61 mmol, 1.0 eq.) wurden in 20 ml DCM suspendiert. Dann wurden 1.46 g 3,4-Dihydro-2H-pyran (17.2 mmol, 2.0 eq.) und 25.8 mg *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.14 mmol, 0.02 eq.) in einer Portion in den Ansatz überführt und die Reaktionslösung 3 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde mit 30 ml 1N NaOH-Lsg sowie dest. Wasser (2 x 30 ml) gewaschen und danach über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und 2.60 g Produkt (8.22 mmol, 95%, C₁₈H₂₀O₅, 316.348 g/mol) als farbloses Öl erhalten, das beim Erkalten auskristallisierte.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.50-1.86 (*m*, 6H, 3 x CH_{2(THP)}), 3.51-3.55 (*m*, 1H, CH_{2(THP)}), 3.78-3.82 (*m*, 2H, CH_{2(THP)}), 4.29 (*dd*, 1H, *J* = 0.7 Hz, *J* = 14.4 Hz, CH₂), 4.47 (*dd*, 1H, *J* = 0.8 Hz, *J* = 14.4 Hz, CH₂), 4.69 (*t*, 1H, *J* = 3.3 Hz, CH_(THP)), 5.07 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.50 (*s*, 1H, CH), 7.31-7.40 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.51 (*s*, 1H, CH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.7 (CH_{2(THP)}), 25.1 (CH_{2(THP)}), 30.0 (CH_{2(THP)}), 61.9 (CH_{2(THP)}), 64.1 (CH₂), 71.8 (CH₂-Ph), 98.1 (CH_{2(THP)}), 113.3 (CH), 127.7 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 141.4 (CH), 147.0 (C), 164.2 (C), 174.6 (C(O)).

1-(2-Aminoethyl)-5-benzyloxy-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1H-pyridin-4-on (219)

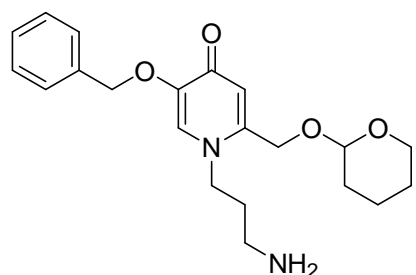
Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 800 mg 5-Benzyloxy-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-4H-pyran-4-on (2.53 mmol, 1.0 eq.) und 0.35 ml 1,2 Diaminoethan (300 mg, 5.06 mmol, 2.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:2) lieferte 418 mg Produkt (1.17 mmol, 46%, C₂₀H₂₆N₂O₄, 358.431 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.47-1.72 (*m*, 6H, 3 x CH₂(THP)), 2.83 (*t*, 2H, *J* = 6.5 Hz, N-CH₂-CH₂-NH₂), 3.46-3.50 (*m*, 1H, CHH_(THP)), 3.71-3.77 (*m*, 1H, CHH_(THP)), 3.85 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-NH₂), 4.42 (*d*, 1H, *J* = 12.9 Hz, CH₂), 4.60 (*d*, 1H, *J* = 12.9 Hz, CH₂), 4.70 (*br s*, 1H, CH_(THP)), 5.01 (*s*, 2H, CH₂), 6.23 (*s*, 1H, CH), 7.32-7.43 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.59 (*s*, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 18.8 (CH₂(THP)), 24.7 (CH₂(THP)), 29.9 (CH₂(THP)), 42.1 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 54.3 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 61.5 (CH₂(THP)), 64.4 (CH₂), 70.5 (CH₂-Ph), 97.5 (CH_(THP)), 116.8 (CH), 127.7 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (CH), 137.0 (C_{Ar}), 144.6 (C), 147.1 (C), 171.4 (C(O)).

1-(3-Aminopropyl)-5-benzyloxy-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1*H*-pyridin-4-on (220)



Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 900 mg 5-Benzyloxy-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-4*H*-pyran-4-on (2.85 mmol, 1.0 eq.) und 0.47 ml 1,2-Diaminoethan (420 mg, 5.70 mmol, 2.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH

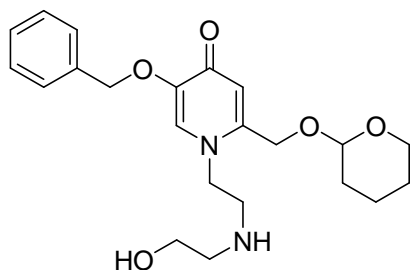
10:2) erbrachte 478 mg Produkt (1.28 mmol, 45%, C₂₁H₂₈N₂O₄, 372.458 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.44-1.73 (*m*, 8H, 3 x CH₂(THP) und N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 2.47-2.50 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 3.44-3.48 (*m*, 1H, CHH_(THP)), 3.69-3.74 (*m*, 1H, CHH_(THP)), 3.87-3.95 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 4.37 (*d*, 1H, *J* = 12.9 Hz, CH₂), 4.56 (*d*, 1H, *J* = 12.9 Hz, CH₂), 4.67 (*br s*, 1H, CH_(THP)), 4.98 (*s*, 2H, CH₂), 6.21 (*s*, 1H, CH), 7.27-7.39 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.55 (*s*, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 18.8 ($\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 24.7 ($\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 29.8 ($\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 33.6 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 38.0 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 49.5 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 61.5 ($\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 64.2 (CH_2), 70.4 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 97.6 ($\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 117.0 (CH), 127.7 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (CH), 140.0 (C_{Ar}), 144.3 (C), 147.3 (C), 171.3 ($\text{C}(\text{O})$).

5-Benzoyloxy-1-(2-(2-hydroxyethylamino)ethyl)-2-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-1H-pyridin-4-on (221)

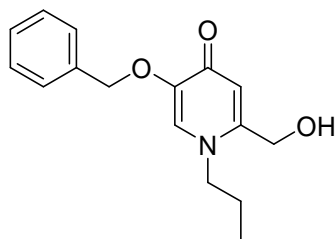


Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 1.10 g 5-Benzoyloxy-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-4H-pyran-4-on (3.48 mmol, 1.0 eq.) und 0.70 ml 2-(2-Aminoethylamino)ethanol (720 mg, 6.95 mmol, 2.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:2) erbrachte 412 mg des Produktes (1.24 mmol, 29%, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$, 402.484 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.48-1.75 (*m*, 6H, 3 x $\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 2.54 (*t*, 2H, J = 5.7 Hz, CH_2), 2.82 (*t*, 2H, J = 6.4 Hz, CH_2), 3.41 (*t*, 2H, J = 5.6 Hz, CH_2), 3.50-3.52 (*m*, 1H, $\text{CHH}_{(\text{THP})}$), 3.72-3.77 (*m*, 1H, $\text{CHH}_{(\text{THP})}$), 3.87-3.99 (*m*, 3H, CH_2 und OH), 4.41 (*d*, 1H, J = 12.8 Hz, CHH), 4.59-4.62 (*d*, 1H, J = 12.8 Hz, CHH), 4.69 (*t*, 1H, J = 3.3 Hz, $\text{CH}_{(\text{THP})}$), 5.00 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.23 (*s*, 1H, CH), 7.32-7.43 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.60 (*s*, 1H, CH).

Das aminische Proton ist im Spektrum nicht aufgelöst.

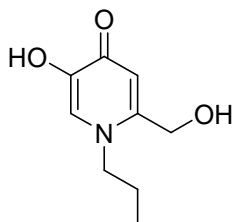
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 18.8 ($\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 24.7 ($\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 29.9 ($\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 49.3 (CH_2), 51.3 (CH_2), 51.7 (CH_2), 60.3 (CH_2), 61.5 ($\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 64.4 (CH_2), 70.4 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 97.5 ($\text{CH}_{2(\text{THP})}$), 116.9 (CH), 127.7 (CH_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (CH), 137.0 (C_{Ar}), 144.5 (C), 147.1 (C), 171.3 ($\text{C}(\text{O})$).

5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-propyl-1H-pyridin-4-on (206)

Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 5-(Benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-4*H*-pyran-4-on (1.50 g, 6.94 mmol, 1.0 eq.) und 615 mg Propylamin (0.86 ml, 10.4 mmol, 1.5 eq.) hergestellt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) wurden 845 mg 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-propyl-1*H*-pyridin-4-on (3.09 mmol, 45%, C₁₆H₁₉NO₃, 273.327 g/mol) als oranges, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.81 (*t*, 3H, *J* = 7.3 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1.62-1.68 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 3.80-3.84 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 4.37 (*d*, 2H, *J* = 5.6 Hz, CH₂-OH), 5.01 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.61 (*t*, 1H, *J* = 5.7 Hz, OH), 6.23 (*s*, 1H, CH), 7.27-7.44 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.54 (*s*, 1H, CH).

Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[423]

5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1-propyl-1H-pyridin-4-on (212)

Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 800 mg 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-propyl-1*H*-pyridin-4-on (2.93 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 338 mg Produkt (1.85 mmol, 63%, C₁₆H₁₉NO₃, 273.327 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.86 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1.62-1.75 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 3.81-3.86 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 4.38 (*br s*, 2H, CH₂-OH), 6.22 (*s*, 1H, CH), 7.43 (*s*, 1H, CH).

Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[421]

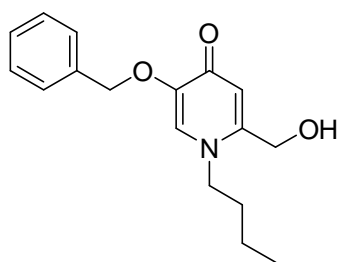
MS (EI): *m/z* (%) = 184 (11, [M+H]⁺), 183 (100, [M]⁺), 140 (23, [5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1*H*-pyridin-4-on]⁺), 124 (13), 123 (49), 96 (24), 43 (10).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₉H₁₃NO₃ [M]⁺: 183.0895; gefunden: 183.0901.

IR (Reinsubstanz): ν 3206 (m), 2923 (w), 2871 (w), 1637 (m), 1561 (m), 1535 (m), 1490 (m), 1412 (m), 1365 (w), 1334 (w), 1289 (m), 1266 (m), 1244 (s), 1216 (m), 1167 (w), 1130 (m), 1108 (m), 1082 (s), 992 (m), 872 (s), 859 (m), 755 (m), 719 (m), 673 (w), 623 (m), 606 (m), 552 (m), 528 (m), 451 (w), 405 (s).

Schmelzpunkt: 188 °C.

5-Benzyloxy-1-butyl-2-hydroxymethyl-1*H*-pyridin-4-on (207)

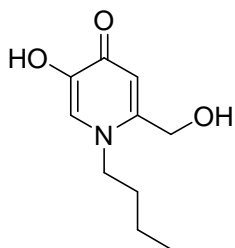


Die Verbindung wurde gemäß AAV2a aus 600 mg 5-(Benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)4*H*-pyran-4-on (2.58 mmol, 1.0 eq.) und 0.41 ml Butylamin (300 mg, 4.17 mmol, 1.52 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 270 mg Produkt (0.94 mmol, 36%, $C_{17}H_{21}NO_3$, 287.354 g/mol) als oranges, hochviskoses Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.87 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.17-1.27 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.56-1.63 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3.83-3.85 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 4.36 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH₂-OH), 5.02 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.56 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, OH), 6.21 (s, 1H, CH), 7.23-7.41 (m, 5H, H_{Ar}), 7.50 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 13.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 32.3 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 51.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 59.1 (CH₂-OH), 70.4 (CH₂-Ph), 115.4 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 146.8 (C), 147.9 (C), 171.5 (C(O)).

1-Butyl-5-hydroxy-2-hydroxymethyl-1*H*-pyridin-4-on (213)

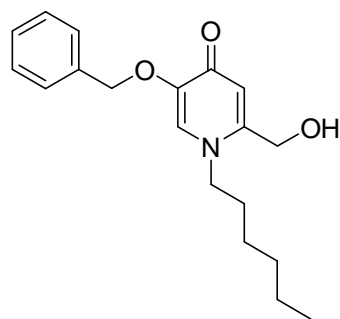


Die Verbindung wurde gemäß AAV2a aus 200 mg 5-Benzyloxy-1-butyl-2-hydroxymethyl-1*H*-pyridin-4-on (0.69 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 129 mg Produkt (0.65 mmol, 95%, $C_{10}H_{15}NO_3$, 197.231 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.90 (*t*, 3H, $J = 7.3$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.25-1.34 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.65 (*td*, 2H, $J = 7.7$ Hz, $J = 15.3$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3.87-3.91 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 4.40 (*s*, 2H, CH₂-OH), 5.80 (*br s*, 2H, 2 x OH), 6.29 (*s*, 1H, CH), 7.47 (*s*, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 13.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 19.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 32.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 51.3 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 59.2 (CH₂-OH), 112.2 (CH), 123.5 (CH), 146.6 (C), 147.2 (C), 169.8 (C(O)).

5-Benzoyloxy-1-hexyl-2-hydroxymethyl-1*H*-pyridin-4-on (208)

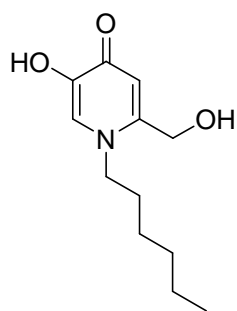


Die Verbindung wurde gemäß AAV2a durch Umsetzung von 700 mg 5-Benzyl-oxy-2-hydroxymethyl-4*H*-pyran-4-on (3.01 mmol, 1.0 eq.) mit 0.83 ml Hexylamin (630 mg, 4.87 mmol, 1.6 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH 10:1) gereinigt und 522 mg Produkt (1.66 mmol, 55%, C₁₉H₂₅NO₃, 315.407 g/mol) als oranges, hoch-

viskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.86 (*t*, 3H, $J = 6.6$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.24 (*br m*, 6H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.59-1.61 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3.84 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 4.36 (*d*, 2H, $J = 5.3$ Hz, CH₂-OH), 5.01 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.58 (*t*, 1H, $J = 5.5$ Hz, CH₂-OH), 6.22 (*s*, 1H, CH), 7.31-7.42 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.52 (*s*, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 13.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 21.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 25.3 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.2 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 51.2 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 59.2 (CH₂-OH), 70.4 (CH₂-Ph), 115.4 (CH), 127.6 (CH_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar} und CH), 137.1 (C_{Ar}), 146.9 (C), 147.9 (C), 171.5 (C(O)).

1-Hexyl-5-hydroxy-2-hydroxymethyl-1*H*-pyridin-4-on (214)

Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 350 mg 5-Benzyloxy-1-hexyl-2-hydroxymethyl-1*H*-pyridin-4-on (1.11 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 238 mg Produkt (1.06 mmol, 95%, C₁₂H₁₉NO₃, 225.284 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.86 (*t*, 3H, *J* = 6.5 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.24-1.27 (*m*, 6H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.65-1.66 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3.87-3.89 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 4.39 (*br s*, 2H, CH₂-OH), 5.60 (*br s*, 2H, CH₂-OH und OH), 6.30 (*s*, 1H, CH), 7.48 (*s*, 1H, CH).

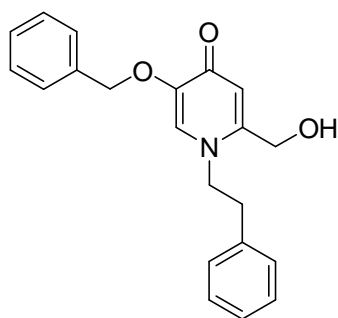
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 13.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 21.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 25.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.3 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 51.5 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 59.2 (CH₂-OH), 112.1 (CH), 123.5 (CH), 146.6 (C), 147.2 (C), 169.8 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 226 (17, [M+H]⁺), 225 (100, [M]⁺), 194 (60), 155 (71), 154 (14), 141 (26, [5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1*H*-pyridin-4-on+H]⁺), 140 (71, [5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1*H*-pyridin-4-on]⁺), 126 (20), 123 (27), 96 (17), 43 (17).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₁₂H₁₉O₃N [M]⁺: 225.1365; gefunden: 225.1369.

IR (Reinsubstanz): ν 3178 (*m*), 2954 (*m*), 2929 (*m*), 2855 (*m*), 1631 (*m*), 1554 (*s*), 1527 (*m*), 1493 (*s*), 1459 (*m*), 1412 (*w*), 1375 (*w*), 1343 (*m*), 1247(*s*), 1217 (*m*), 1172 (*s*), 1133 (*s*), 1112 (*s*), 1048 (*s*), 977 (*w*), 893 (*w*), 871 (*m*), 757 (*w*), 724 (*s*), 683 (*s*), 617 (*m*), 540 (*w*), 522 (*m*), 463 (*w*), 453 (*w*), 421 (*w*).

Schmelzpunkt: 112 °C

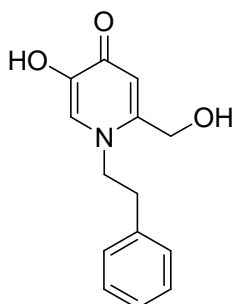
5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-phenylethyl-1H-pyridin-4-on (209)

Die Verbindung wurde gemäß AAV2a aus 700 mg 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-4H-pyran-4-on (3.01 mmol, 1.0 eq.) und 0.61 ml 2-Phenylethylamin (0.59 g, 4.87 mmol, 1.62 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 419 mg Produkt (1.25 mmol, 42%, $C_{21}H_{21}NO_3$, 335.396 g/mol) als oranges, hochviskoses

Öl.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.97 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, N-CH₂-CH₂-Ph), 4.10 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, N-CH₂-CH₂-Ph), 4.25 (d, 2H, $J = 3.5$ Hz, CH₂-OH), 4.94 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.75 (d, 1H, $J = 0.6$ Hz, OH), 6.18 (s, 1H, CH), 7.17-7.41 (m, 10H, H_{Ar}), 7.51 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 36.3 (N-CH₂-CH₂-Ph), 52.5 (N-CH₂-CH₂-Ph), 59.3 (CH₂-OH), 70.5 (CH₂-Ph), 115.4 (CH), 126.5 (CH), 127.2 (CH_{Ar}), 127.9 (3 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 147.0 (C), 147.9 (C), 171.5 (C(O)).

5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1-phenethyl-1H-pyridin-4-on (215)

Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 342 mg 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-phenylethyl-1H-pyridin-4-on (1.02 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 78 mg Produkt (0.32 mmol, 31%, $C_{14}H_{15}NO_3$, 245.274 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.00 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-N), 4.10 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-N), 4.27 (s, 2H, CH₂-OH), 5.05 (br s, 1H, CH₂-OH), 6.19 (s, 1H, CH), 7.22-7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 7.47 (s, 1H, CH).

Die eine OH-Gruppen ist im Spektrum nicht aufgelöst.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 36.4 (N-CH₂-CH₂-Ph), 52.5 (N-CH₂-CH₂-Ph), 59.5 (CH₂-OH), 112.2 (CH), 122.8 (CH), 126.5 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 146.8 (C), 150.0 (C), 170.5 (C(O)).

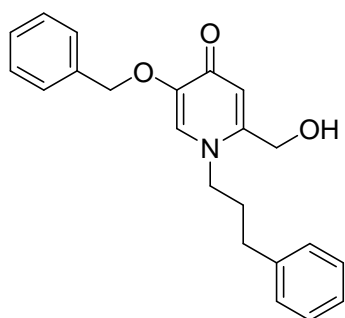
MS (EI): m/z (%) = 246 (21, $[M+H]^+$), 245 (100, $[M]^+$), 154 (32), 124 (19), 105 (78, $[Ethylbenzen]^+$).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{14}H_{15}O_3N$ $[M]^+$: 245.1052; gefunden: 245.1058.

IR (Reinsubstanz): ν 3218 (w), 1633 (m), 1561 (s), 1523 (m), 1492 (s), 1454 (w), 1420 (w), 1367 (w), 1302 (w), 1248 (s), 1207 (m), 1147 (m), 1034 (s), 981 (w), 889 (w), 865 (m), 753 (m), 696 (s), 601 (w), 575 (w), 525 (w), 492 (m), 416 (w).

Schmelzpunkt: Zersetzung bei 182 °C

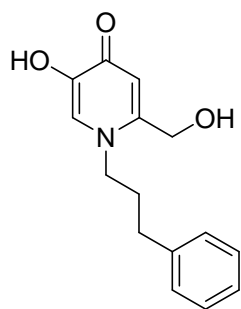
5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyridin-4-on (210)



Die Verbindung wurde gemäß AAV2a aus 800 mg 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-4H-pyran-4-on (3.44 mmol 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.80 ml 3-Phenylpropylamin (0.75 g, 5.55 mmol, 1.61 eq.) hergestellt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) wurden 311 mg Produkt (0.90 mmol, 26%, $C_{22}H_{23}NO_3$, 349.423 g/mol) als oranges, viskoses Öl erhalten.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.90-2.00 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 2.51-2.58 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 3.90-3.92 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 4.34 (*d*, 2H, J = 2.9 Hz, CH₂-OH), 5.01 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.61 (*br s*, 1H, OH), 6.23 (*s*, 1H, CH), 7.17-7.21 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.27-7.44 (*m*, 7H, H_{Ar}), 7.55 (*s*, 1H, CH).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 31.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 51.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 59.2 (CH₂-OH), 70.4 (CH₂-Ph), 115.4 (CH), 125.8 (CH), 127.6 (CH_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.0 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 140.7 (C_{Ar}), 147.0 (C), 148.0 (C), 171.5 (C(O)).

5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyridin-4-on (216)

Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 249 mg 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyridin-4-on (0.71 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 180 mg Produkt (0.69 mmol, 98%, C₁₅H₁₇NO₃, 259.300 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

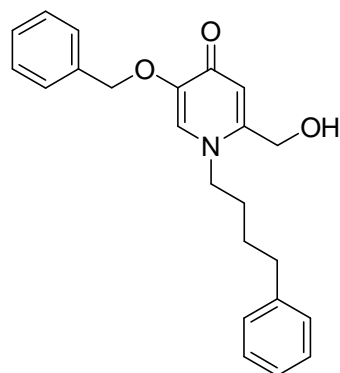
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.83-1.87 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 2.45 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 3.92 (*t*, 2H, *J* = 7.3 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 4.31 (*br s*, 2H, CH₂-OH), 6.71 (*s*, 1H, CH), 7.00-7.11 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.75 (*s*, 1H, CH).

Die Protonen der beiden OH-Gruppen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 31.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 52.5 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 58.7 (CH₂-OH), 111.9 (CH), 125.9 (CH), 127.4 (CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 140.6 (C_{Ar}), 145.5 (C), 148.5 (C), 165.4 (C(O)).

IR (Reinsubstanz): ν 3170 (*m*), 2930 (*m*), 1635 (*m*), 1550 (*s*), 1529 (*w*), 1494 (*m*), 1481 (*m*), 1457 (*m*), 1334 (*m*), 1250 (*s*), 1208 (*m*), 1108 (*s*), 1084 (*w*), 1033 (*s*), 885 (*m*), 871 (*m*), 856 (*m*), 754 (*s*), 721 (*s*), 695 (*s*), 628 (*w*), 590 (*w*), 467 (*m*), 403 (*w*).

Schmelzpunkt: 95 °C.

5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-(4-phenylbutyl)-1H-pyridin-4-on (211)

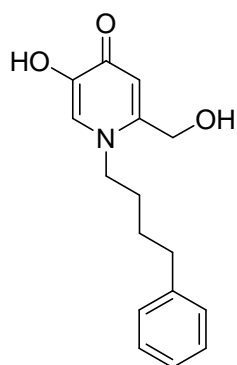
Die Verbindung wurde gemäß AAV2a aus 800 mg 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-4H-pyran-4-on (3.44 mmol, 1.0 eq.) und 0.88 ml 4-Phenylbutylamin (830 mg, 5.55 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) wurden 265 mg Produkt (0.73 mmol, 20%, C₂₃H₂₅NO₃, 363.449 g/mol) als orange-braunes, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.52 (*td*, 2H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 14.7 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 1.65 (*td*, 2H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 14.9 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 2.57

(*t*, 2H, $J = 7.5$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 3.88 (*t*, 2H, $J = 7.4$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 4.35 (*s*, 2H, CH₂-OH), 5.00 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.58 (*br s*, 1H, CH₂-OH), 6.21 (*s*, 1H, CH), 7.17-7.40 (*m*, 10H, H_{Ar}), 7.51 (*s*, 1H, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 27.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 29.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 34.5 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 51.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 59.1 (CH₂-OH), 70.4 (CH₂-Ph), 115.4 (CH), 125.7 (CH), 127.7 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.15 (2 x CH_{Ar}), 128.18 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 141.7 (C_{Ar}), 146.9 (C), 148 (C), 171.5 (C(O)).

5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1-(4-phenylbutyl)-1H-pyridin-4-on (217)



Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 232 mg 5-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-1-(4-phenylbutyl)-1H-pyridin-4-on (0.64 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 151 mg Produkt (0.55 mmol, 87%, C₁₆H₁₉NO₃, 273.327 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.54-1.71 (*m*, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 2.59 (*t*, 2H, $J = 7.4$ Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 3.89 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 4.36 (*br s*, 2H, CH₂-OH), 6.21 (*s*, 1H, CH), 7.18-7.30 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.41 (*s*, 1H, CH).

Die beiden Signale der OH-Gruppe sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 27.7 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 30.0 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 34.5 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 51.1 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 59.3 (CH₂-OH), 112.1 (CH), 122.8 (CH), 125.6 (CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 141.7 (C_{Ar}), 146.7 (C), 147.0 (C), 170.4 (C(O)).

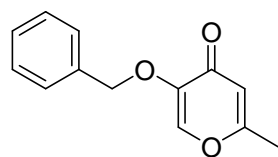
MS (EI): m/z (%) = 274 (23, [M+H]⁺), 273 (100, [M]⁺), 243 (13), 242 (58), 155 (18), 140 (20, [5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1H-pyridin-4-on]⁺), 91 (64).

HRMS (EI): m/z = berechnet für C₁₆H₁₉O₃N [M]⁺: 273.1365; gefunden: 273.1369.

IR (Reinsubstanz): ν 3232 (w), 2926 (w), 2855 (w), 1633 (m), 1550 (s), 1527 (m), 1494 (s), 1450 (m), 1409 (w), 1372 (w), 1338 (w), 1275 (w), 1241 (s), 1166 (m), 1115 (s), 1080 (s), 987 (w), 901 (m), 862 (m), 750 (s), 735 (s), 690 (s), 627 (m), 573 (w), 550 (m), 522 (w), 491 (w), 467 (m), 405 (m).

Schmelzpunkt: Zersetzung bei 175 °C.

5-Benzyloxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on (186)

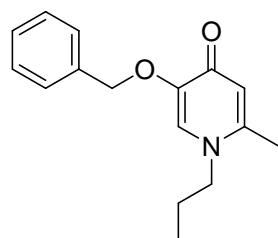


Analog einer Vorschrift von Oeztuerk *et al.*^[424] wurden 2.00 g 2-Methyl-5-hydroxy-4*H*-pyran-4-on (15.8 mmol, 1.0 eq.) in 30 ml Aceton suspendiert, bevor in 7.00 ml dest. Wasser gelöste 1.27 g NaOH (31.7 mmol, 2.0 eq.) in einer Portion in den Ansatz überführt wurden. Nach 10 min. Rühren bei RT bildete sich ein dicker, flockiger Niederschlag. 3.78 ml Benzylbromid (5.42 g, 31.7 mmol, 2.0 eq.) wurden in die Suspension gegeben und 7 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt, der feste Rückstand in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit dest. Wasser (2 x 30 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE) lieferte 2.11 g Produkt (9.76 mmol, 62%, C₁₃H₁₂O₃, 216.233 g/mol) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.01 (s, 3H, CH₃), 4.84 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.99 (s, 1H, CH), 7.24-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 7.39 (s, 1H, CH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 19.5 (CH₃), 71.8 (CH₂-Ph), 114.3 (CH), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 135.8 (C), 141.6 (CH), 146.6 (C_{Ar}), 164.9 (C), 174.7 (C(O)).

5-Benzyloxy-2-methyl-1-propyl-1*H*-pyridin-4-on (188)

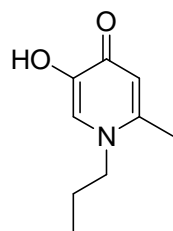


Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 800 mg 5-Benzyloxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on (3.70 mmol, 1.0 eq.) und 0.46 ml Propylamin (0.33 g, 5.55 mmol, 1.5 eq.) hergestellt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) wurden 651 mg Produkt (2.53 mmol, 68%, C₁₆H₁₉NO₂, 257.328 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.76 (*t*, 3H, $J = 7.4$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.48-1.54 (*m*, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.17 (*s*, 3H, CH_3), 3.48-3.55 (*m*, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 5.11 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.24 (*s*, 1H, CH), 6.79 (*s*, 1H, CH), 7.20-7.34 (*m*, 5H, H_{Ar}).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[424]

5-Hydroxy-2-methyl-1-propyl-1*H*-pyridin-4-on (197)



Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 500 mg 5-Benzyloxy-2-methyl-1-propyl-1*H*-pyridin-4-on (1.94 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 295 mg Produkt (1.76 mmol, 91%, $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 167.205 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.66 (*t*, 3H, $J = 7.4$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.37-1.50 (*m*, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.05 (*s*, 3H, CH_3), 3.57-3.62 (*m*, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 5.61 (*s*, 1H, OH), 5.88 (*s*, 1H, CH), 7.21 (*s*, 1H, CH).

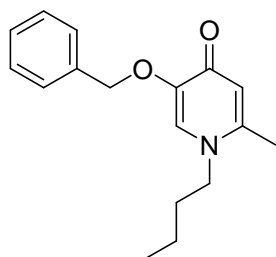
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 18.2 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 23.1 (CH_3), 53.4 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 113.3 (CH), 122.7 (CH), 144.3 (C), 146.4 (C), 170.1 (C(O)).

MS (EI): m/z (%) = 168 (16, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 167 (100, $[\text{M}]^+$), 138 (25), 125 (57, $[\text{5-Hydroxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on}+\text{H}]^+$), 124 (4, $[\text{5-Hydroxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on}]^+$), 111 (14), 110 (13), 97 (25).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 167.0946; gefunden: 167.0947.

IR (Reinsubstanz): ν 3066 (w), 2963 (w), 1638 (m), 1563 (s), 1517 (s), 1475 (w), 1415 (w), 1340 (w), 1325 (w), 1292 (w), 1235 (s), 1133 (m), 1105 (m), 912 (w), 857 (m), 773 (m), 742 (m), 694 (m), 628 (w), 548 (w), 473 (m), 432 (w), 409 (w).

Schmelzpunkt: 199 °C.

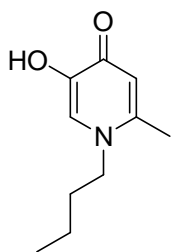
5-Benzoyloxy-1-butyl-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (189)

Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 800 mg 5-Benzoyloxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on (3.70 mmol, 1.0 eq.) und 0.55 ml Butylamin (0.41 g, 5.55 mmol, 1.5 eq.) hergestellt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) wurden 635 mg Produkt (2.34 mmol, 63%, C₁₇H₂₁NO₂, 271.354 g/mol)

als braunes, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.87 (*t*, 3H, *J* = 7.3 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.22 (*qd*, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 14.7 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.51-1.59 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.23 (*s*, 3H, CH₃), 3.80 (*t*, 2H, *J* = 7.5 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 5.00 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.05 (*s*, 1H, CH), 7.31-7.41 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.48 (*s*, 1H, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 17.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 18.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 31.8 (CH₃), 51.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 70.4 (CH₂-Ph), 116.8 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 145.2 (C), 146.7 (C), 171.4 (C(O)).

1-Butyl-5-hydroxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (198)

Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 500 mg 5-Benzoyloxy-1-butyl-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (1.84 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 300 mg Produkt (1.66 mmol, 90%, C₁₀H₁₅NO₂, 181.232 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.90 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.29 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.61 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.27 (*s*, 3H, CH₃), 3.85 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 6.13 (*s*, 1H, CH), 7.43 (*s*, 1H, CH).

Die Hydroxygruppe ist im Spektrum nicht aufgelöst.

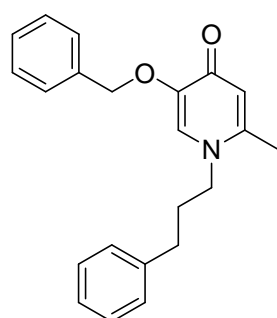
MS (EI): *m/z* (%) = 182 (15, [M+H]⁺), 181 (100, [M]⁺), 139 (59), 125 (37, [5-Hydroxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on+H]⁺), 111 (26), 110 (13), 97 (13), 96 (11).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₁₀H₁₅O₂N [M]⁺: 181.1103; gefunden: 181.1106.

IR (Reinsubstanz): ν 3063 (w), 2956 (w), 2930 (w), 2872 (w), 1636 (m), 1561 (s), 1519 (s), 1475 (m), 1454 (m), 1415 (m), 1337 (w), 1301 (w), 1234 (s), 1180 (m), 1135 (m), 1103 (m), 1035 (w), 948 (w), 906 (w), 844 (m), 768 (w), 742 (m), 696 (m), 634 (w), 538 (w), 450 (s).

Schmelzpunkt: 158 °C.

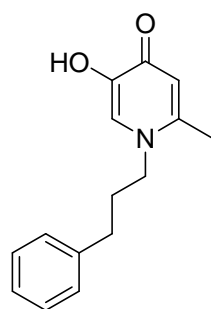
5-Benzyloxy-2-methyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyridin-4-on (190)



Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 800 mg 5-Benzyloxy-2-methyl-4H-pyran-4-on (3.70 mmol, 1.0 eq.) und 0.80 ml 3-Phenylpropylamin (0.75 g, 5.55 mmol, 1.5 eq.) hergestellt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) wurden 601 mg Produkt (1.80 mmol, 49%, $C_{22}H_{23}NO_5$, 333.424 g/mol) als beiger, kristalliner Feststoff erhalten.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.89 (*m*, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.12 (*s*, 3H, CH₃), 2.52 (*t*, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.63 (*m*, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 5.15 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.28 (*s*, 1H, CH), 6.80 (*s*, 1H, CH), 7.06-7.09 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.22-7.39 (*m*, 8H, H_{Ar}).

5-Hydroxy-2-methyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyridin-4-on (199)



Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 500 mg 5-Benzyloxy-2-methyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyridin-4-on (1.50 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 172 mg Produkt (0.71 mmol, 47%, $C_{15}H_{17}NO_2$, 243.301 g/mol) als brauner Feststoff erhalten

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.92-1.98 (*m*, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.20 (*s*, 3H, CH₃), 2.60-2.63 (*m*, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.84-3.87 (*m*, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 6.07 (*s*, 1H, CH), 7.17-7.30 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.41 (*s*, 1H, CH).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 18.8 (CH₃), 32.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 32.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 52.3 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Ph), 114.1 (CH), 123.1 (CH), 126.5 (CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 141.4 (C_{Ar}), 145.0 (C), 147.2 (C), 170.9 (C(O)).

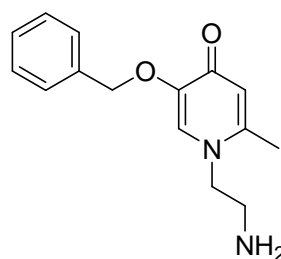
MS (EI): m/z (%) = 244 (20, $[M+H]^+$), 243 (100, $[M]^+$), 139 (92), 111 (31), 91 (20).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{15}H_{17}O_2N$ $[M]^+$: 243.1259; gefunden: 243.1244.

IR (Reinsubstanz): ν 3030 (w), 2934 (w), 1636 (m), 1560 (s), 1520 (s), 1486 (m), 1454 (w), 1410 (w), 1333 (m), 1240 (s), 1206 (m), 1151 (m), 1121 (m), 1085 (w), 1031 (m), 986 (w), 876 (m), 865 (m), 782 (w), 757 (m), 722 (w), 698 (s), 631 (w), 578 (w), 505 (w), 486 (m), 441 (m), 421 (w).

Schmelzpunkt: Zersetzung bei 196 °C.

1-(2-Aminoethyl)-5-benzyloxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (191)



Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 2.00 g 5-Benzyloxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on (15.9 mmol, 1.0 eq.) und 2.12 ml Ethylendiamin (31.7 mmol, 2.0 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) gereinigt. Es wurden 1.12 g Produkt (4.34 mmol, 27%, $C_{15}H_{18}N_2O_2$, 258.316 g/mol)

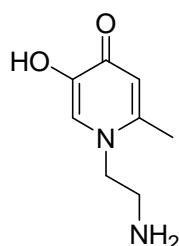
als gelbes, viskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.73 (t, 2H, J = 6.5 Hz, N-CH₂-CH₂-NH₂), 3.75 (t, 2H, J = 6.5 Hz, N-CH₂-CH₂-NH₂), 4.92 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.02 (s, 1H, CH), 7.27-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 7.47 (s, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 18.4 (CH₃), 41.7 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 54.5 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 70.5 (CH₂-Ph), 116.7 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 145.7 (C), 146.7 (C), 171.4 (C(O)).

MS (EI): m/z (%) = 258 (100, $[M]^+$), 214.4 (10, [5-Benzyloxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on-H]⁺), 167 (3, [M-Benzyl]⁺), 91 (22, [Toluol-H]⁺).

1-(2-Aminoethyl)-5-hydroxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (200)

Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 690 mg 1-(2-Aminoethyl)-5-benzyloxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (2.67 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 344 mg Produkt (2.05 mmol, 77%, C₈H₁₂N₂O₂, 168.193 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.82 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, N-CH₂-CH₂-NH₂), 3.82 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, N-CH₂-CH₂-NH₂), 6.07 (s, 1H, CH), 7.38 (s, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sowie das Proton der Hydroxylfunktion sind nicht im Spektrum aufgelöst.

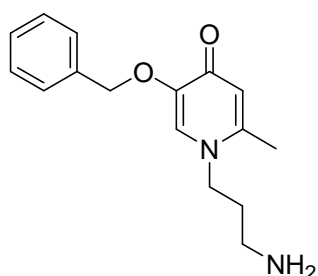
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 18.6 (CH₃), 41.6 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 54.3 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 113.5 (CH), 123.1 (CH), 144.8 (C), 146.4 (C), 170.4 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 168 (63, [M]⁺), 139 (100, [M-(OH und CH₃)]⁺), 126 (34), 125 (14, [5-Hydroxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on+H]⁺), 110 (18).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₈H₁₂O₂N₂ [M]⁺: 168.0899; gefunden: 168.0901.

IR (Reinsubstanz): ν 2928 (w), 1618 (w), 1542 (s), 1474 (s), 1352 (m), 1231 (s), 1118 (m), 1030 (w), 856 (m), 738 (w), 697 (w), 635 (w), 611 (w), 535 (m), 439 (m).

Schmelzpunkt: 80 °C.

1-(3-Aminopropyl)-5-benzyloxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (192)

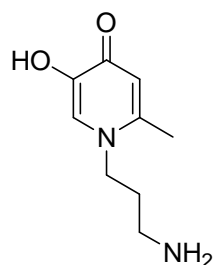
Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 2.61 ml 2-Propylendiamin (31.7 mmol, 2.0 eq.) und 2.00 g 5-Benzyl-oxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on (15.9 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) gereinigt. Es wurden 815 mg Produkt (3.00 mmol, 20%, C₁₆H₂₀N₂O₂, 272.342 g/mol) als gelbes, viskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.66-1.70 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 2.25 (*s*, 3H, CH₃), 2.53 (*t*, 2H, *J* = 6.7 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 3.90 (*t*, 2H, *J* = 7.3 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 4.98 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.09 (*s*, 1H, CH), 7.13-7.43 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.57 (*s*, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 18.1 (CH₃), 32.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 37.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 49.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 70.5 (CH₂-Ph), 116.7 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 145.5 (C), 146.8 (C), 171.4 (C(O)).

1-(3-Aminopropyl)-5-hydroxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (201)



Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 261 mg 1-(3-Aminopropyl)-5-benzyloxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (0.96 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 170 mg Produkt (0.93 mmol, 98%, C₉H₁₄N₂O₂, 182.219 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

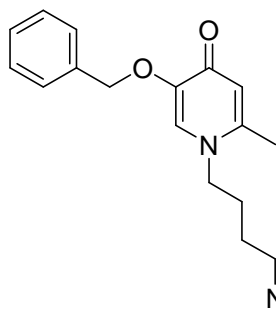
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.67-1.73 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 2.27 (*s*, 3H, CH₃), 2.54 (*t*, 2H, *J* = 6.5 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 3.87-3.90 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 6.07 (*s*, 1H, CH), 7.39 (*s*, 1H, CH).

Die aminischen Protonen und das Proton der OH-Gruppe sind im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 18.8 (CH₃), 33.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 38.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 50.5 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 114.1 (CH), 123.3 (CH), 145.1 (C), 147.1 (C), 170.9 (C(O)).

IR (Reinsubstanz): ν 3051 (*w*), 2929 (*w*), 1623 (*m*), 1542 (*s*), 1467 (*s*), 1327 (*m*), 1282 (*m*), 1231 (*s*), 1120 (*m*), 1032 (*w*), 853 (*m*), 730 (*m*), 697 (*m*), 635 (*m*), 606 (*m*), 541 (*m*).

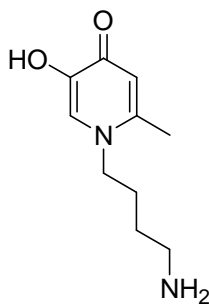
Schmelzpunkt: 113 °C.

1-(4-Aminobutyl)-5-benzyloxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on (193)

800 mg 5-Benzyloxy-2-methyl-4H-pyran-4-on (6.34 mmol, 1.0 eq.) wurden gemäß AAV2c mit 839 mg 1,4-Diaminobutan (9.51 mmol, 1.5 eq.) zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 5:1:0.1) gereinigt. Es wurden 537 mg Produkt (1.87 mmol, 30%, C₁₇H₂₂N₂O₂, 286.369 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.22-1.28 (*m*, 2H, CH₂), 1.54-1.60 (*m*, 2H, CH₂), 2.21 (*s*, 3H, CH₃), 2.46-2.49 (*m*, 2H, CH₂), 3.76-3.79 (*m*, 2H, NH₂), 4.94 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.03 (*s*, 1H, CH), 7.28-7.38 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.49 (*s*, 1H, CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 18.0 (CH₃), 27.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 29.5 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 40.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 51.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 70.5 (CH₂-Ph), 116.8 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 137.1 (C), 145.3 (C_{Ar}), 146.8 (C), 171.4 (C(O)).

1-(4-Aminobutyl)-5-hydroxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on (202)

Die Verbindung wurden gemäß AAV3 aus 300 mg 1-(4-Aminobutyl)-5-benzyloxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on (1.05 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 211 mg Produkt (1.02 mmol, 98%, C₁₀H₁₆N₂O₂, 196.246 g/mol) als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.32-1.38 (*m*, 2H, CH₂), 1.61-1.65 (*m*, 2H, CH₂), 2.26 (*s*, 3H, CH₃), 2.55 (*t*, 2H, *J* = 6.9 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 3.81-3.84 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 6.07 (*s*, 1H, CH), 7.40 (*s*, 1H, CH).

Die aminischen Protonen und das Proton der OH-Gruppe sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 18.8 (CH₃), 27.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 41.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 52.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 114.1 (CH), 123.4 (CH), 144.9 (C), 147.1 (C), 170.9 (C(O)).

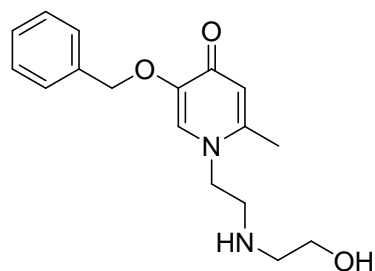
MS (EI): m/z (%) = 197 (11, $[M+H]^+$), 196 (81, $[M]^+$), 181 (36), 177 (77), 176 (46), 166 (39), 153 (71), 148 (27), 139 (42), 126 (24), 125 (100, [5-Hydroxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on+ H] $^+$), 98 (41).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{10}H_{16}O_2N_2$ $[M]^+$: 196.1212; gefunden: 196.1215.

IR (Reinsubstanz): ν 3043 (w), 2930 (w), 2864 (w), 1622 (w), 1542 (s), 1469 (s), 1327 (s), 1286 (m), 1232 (s), 1119 (m), 1035 (w), 855 (m), 732 (m), 696 (m), 635 (m), 609 (m), 547 (s).

Schmelzpunkt: 59 °C.

5-Benzoyloxy-1-(2-(2-hydroxyethylamino)ethyl)-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (194)



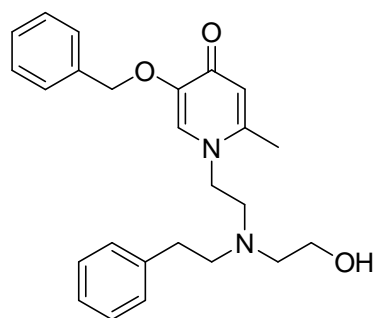
Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 1.50 g 5-Benzoyloxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on (11.9 mmol, 1.0 eq.) sowie 1.86 g 2-(2-Aminoethylamino)ethanol (17.8 mmol, 1.5 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:2) erbrachte 1.33 g Produkt (4.41 mmol, 84%, $C_{17}H_{22}N_2O_3$, 302.368 g/mol) als gelbes,

hochviskoses Öl.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.56 (*dd*, 1H, J = 4.6 Hz, J = 10.3 Hz, CH_2), 2.77 (*t*, 2H, J = 6.4 Hz, CH_2), 3.42 (*m*, 3H, CH_2 und NH), 3.87 (*t*, 2H, J = 6.4 Hz, CH_2), 4.52 (*br s*, 1H, OH), 5.00 (s, 2H, CH_2 -Ph), 6.05 (s, 1H, CH), 7.30-7.42 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.52 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 18.3 (CH_3), 48.9 (CH_2), 51.3 (CH_2), 52.1 (CH_2), 60.3 (CH_2), 70.5 (CH_2 -Ph), 116.7 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (3 x CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 145.7 (C), 146.7 (C); 171.1 (C(O)).

5-Benzyl-1-(2-(2-hydroxyethyl)phenylethyl-amino)ethyl)-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (195)

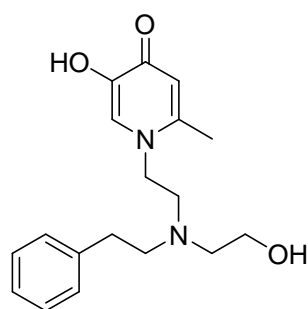


Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 640 mg 5-Benzyl-1-(2-(2-hydroxyethylamino)ethyl)-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (2.11 mmol, 1.0 eq.), 0.25 ml Phenylacetaldehyd (180 mg, 2.11 mmol, 1.0 eq.) sowie 0.31 ml Essigsäure (326 mg, 5.38 mmol, 2.5 eq.) und 640 mg NaBH(OAc)₃ (3.02 mmol, 1.4 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:2) lieferte 440 mg Produkt (1.08 mmol, 51%, C₂₅H₃₀N₂O₃, 406.517 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.58-2.62 (*m*, 4H, 2 x CH₂), 2.64-2.69 (*m*, 2H, CH₂), 2.75 (*t*, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 3.39-3.40 (*m*, 2H, CH₂), 3.86 (*t*, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 4.44 (br s, 1H, OH), 5.00 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.07 (s, 1H, CH), 7.23-7.41 (*m*, 10H, H_{Ar}), 7.52 (s, 1H, CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 18.3 (CH₃), 33.0 (CH₂), 50.8 (CH₂), 54.1 (CH₂), 56.0 (CH₂), 56.5 (CH₂), 59.4 (CH₂), 70.5 (CH₂-Ph), 116.7 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 140.1 (C_{Ar}), 145.5 (C), 146.6 (C), 171.4 (C(O)).

5-Hydroxy-1-(2-(2-hydroxyethyl)phenylethylamino)ethyl)-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (204)



Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 373 mg 5-Benzyl-1-(2-(2-hydroxyethyl)phenylethylamino)ethyl)-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (0.92 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 286 mg Produkt (0.90 mmol, 98%, C₁₈H₂₄N₂O₃, 316.395 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.72 (s, 3H, CH₃), 2.61-2.64 (*m*, 4H, 2 x CH₂), 2.68-2.70 (*m*, 2H, CH₂), 2.79-2.82 (*m*, 2H, CH₂), 3.41 (*t*, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 3.87 (*t*, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 6.07 (s, 1H, CH), 7.16-7.19 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.24-7.27 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.40 (s, 1H, CH).

Die Protonen der beiden OH-Gruppen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

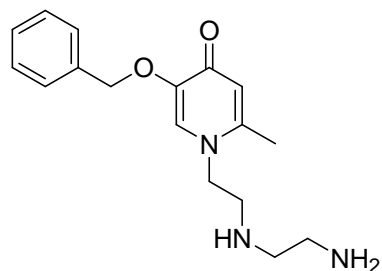
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 18.4 (CH_3), 33.0 (CH_2), 50.8 (CH_2), 54.1 (CH_2), 56.0 (CH_2), 56.5 (CH_2), 59.3 (CH_2), 113.3 (CH), 123.1 (CH), 125.7 (CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 140.1 (C_{Ar}), 144.6 (C), 146.2 (C), 170.2 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (EI): m/z (%) = 316 (5, $[\text{M}]^+$), 225 (32), 180 (10), 179 (59), 139 (14), 106 (17, $[\text{Ethylbenzen}]^+$), 105 (100, $[\text{Ethylbenzen-H}]^+$), 100 (24).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 316.1787; gefunden: 316.1766.

IR (Reinsubstanz): ν 3221 (w), 2929 (w), 2837 (w), 1638 (m), 1559 (s), 1523 (m), 1495 (m), 1451 (w), 1416 (w), 1328 (w), 1242 (s), 1118 (m), 1038 (m), 860 (m), 747 (m), 698 (s), 632 (w), 549 (w), 504 (w), 443 (m).

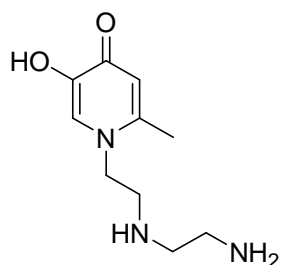
1-(2-(2-Aminoethylamino)ethyl)-5-benzyloxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on (196)



Die Verbindung wurde gemäß AAV2a aus 1.50 g 5-Benzyloxy-1-(2-(2-hydroxyethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-pyridin-4-on (11.9 mmol, 1.0 eq.) und 1.94 ml *N*-(2-Aminoethyl)ethan-1,2-diamin (1.84 g, 17.8 mmol, 1.5 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/ NEt_3 10:3:0.2) lieferte 1.08 g Produkt (3.57 mmol, 30%, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, 301.383 g/mol) als hochviskoses, gelbes Öl.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.49-2.54 (m, 3H, CH_2 und NH), 2.58-2.61 (m, 2H, CH_2), 2.74 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2), 3.33-3.39 (m, 2H, NH_2), 3.87 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2), 4.98 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.06 (s, 1H, CH), 7.29-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 7.56 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 18.3 (CH_3), 40.5 (CH_2), 48.7 (CH_2), 50.5 (CH_2), 52.0 (CH_2), 70.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 116.6 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 145.6 (C), 146.7 (C), 171.4 ($\text{C}(\text{O})$).

1-(2-(2-Aminoethylamino)ethyl)-5-hydroxy-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (205)

Die Verbindung wurde gemäß AAV3 aus 300 mg 5-Benzyloxy-1-(2-(2-hydroxyethylamino)ethyl)-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (1.00 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 10 mol% Pd/C hergestellt. Es wurden 218 mg Produkt (0.99 mmol, 99%, C₁₀H₁₇N₃O₂, 211.261 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.53-2.60 (m, 3H, CH₂ und NH), 2.64-2.67 (m, 2H, CH₂), 2.76 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 3.37 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂), 6.01 (s, 1H, CH), 7.41 (s, 1H, CH).

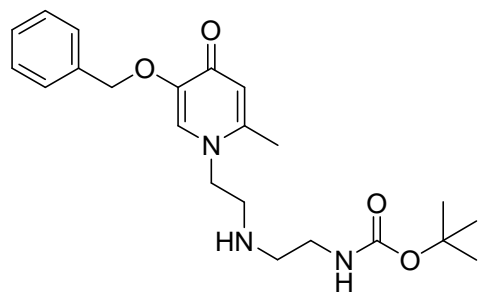
Die aminischen Protonen und das Proton der OH-Gruppe sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 18.6 (CH₃), 48.6 (CH₂), 49.3 (CH₂), 52.1 (CH₂), 52.2 (CH₂), 113.6 (CH), 123.3 (CH), 144.7 (C), 146.4 (C), 170.5 (C(O)).

MS (ESI): *m/z* = 212 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = berechnet für C₁₀H₁₇N₃O₂ [M]⁺: 211.1321; gefunden: 211.1351.

IR (Reinsubstanz): ν 3247 (m), 2929 (m), 1638 (m), 1543 (s), 1467 (s), 1326 (m), 1284 (m), 1236 (s), 1121 (m), 1030 (w), 855 (m), 801 (m), 738 (m), 702 (m), 609 (m), 551 (s), 440 (s).

(2-(2-(5-Benzyloxy-2-methyl-4-oxo-4*H*-pyridin-1-yl)ethylamino)ethyl)*tert*-butylcarbamate

Die Verbindung wurde gemäß AAV2a aus 5-Benzyloxy-1-(2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl)-2-methyl-1*H*-pyridin-4-on (11.9 mmol, 1.0 eq.) sowie 3.50 ml 2-(2-Aminoethylamino)ethyl)*tert*-butylcarbamate (3.63 g, 17.8 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC

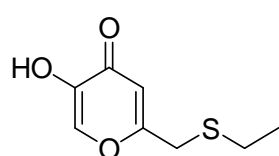
(DCM/MeOH 10:2) lieferte 1.02 g Produkt (2.55 mmol, 21%, $C_{22}H_{31}N_3O_4$, 401.499 g/mol) als gelbes, viskoses Öl.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.34 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.49 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 2.71 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 2.95 (dd, 2H, $J = 6.2$ Hz, $J = 12.2$ Hz, CH_2), 3.81 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 4.95 (s, 2H, CH_2 -Ph), 6.03 (s, 1H, CH), 6.67 (t, 1H, $J = 5.13$ Hz, NH), 7.25-7.39 (m, 6H, 5 x H_{Ar} und NH), 7.48 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 18.3 (CH_3), 28.1 ($C(CH_3)_3$), 48.5 (2 x CH_2), 48.6 (CH_2), 52.0 (CH_2), 70.5 (CH_2 -PH), 77.4 ($C(CH_3)_3$), 116.7 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH_{Ar}), 128.0 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 145.6 (C), 146.7 (C), 155.5 ($C(O)$), 171.4 ($C(O)$).

9.7. Thioether-Derivate der Kojisäure

2-Ethylsulfanylmethyl-5-hydroxy-4H-pyran-4-on (229)



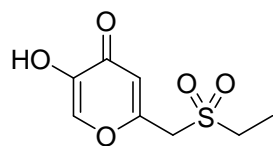
Die Verbindung wurde gemäß AAV6 aus 1.00 g Natrium (43.6 mmol, 1.0 eq.) und 4.84 ml Ethanthiol (4.06 g, 65.4 mmol, 1.5 eq.) unter Zugabe von 7.00 g Chlorkojisäure (43.6 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt und 5.49 g Produkt (29.5 mmol, 67%, $C_8H_{10}O_3S$, 186.228 g/mol) als hellgelber Feststoff erhalten.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $S-CH_2-CH_3$), 2.56 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, $S-CH_2-CH_3$), 3.52 (s, 2H, CH_2-S), 6.42 (s, 1H, CH), 7.83 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 14.1 ($S-CH_2-CH_3$), 26.1 ($S-CH_2-CH_3$), 33.1 (CH_2-S), 111.1 (CH), 138.3 (CH), 145.5 (C), 166.1 (C), 166.7 ($C(O)$).

MS (EI): m/z (%) = 186 (100, $[M]^+$), 125 (59, $[5\text{-Methoxy-2-methyl-4H-pyran-4-on-H}]^+$), 97 (23), 67 (16).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_8H_{10}O_3S$ $[M]^+$: 186.03414; gefunden: 186.03506.

2-Ethansulfonylmethyl-5-hydroxy-4H-pyran-4-on (234)

Die Verbindung wurde gemäß AAV8 aus 66 mg 2-Ethylsulfonylmethyl-5-hydroxy-4H-pyran-4-on (0.35 mmol, 1.0 eq.) und 651 mg Oxone® (1.06 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 13 mg Produkt (0.06 mmol, 17%, C₈H₁₀O₅S, 218.227 g/mol) als beigen Feststoff.

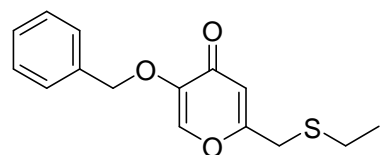
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.94 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 1.62-1.66 (*m*, 2H, CH₃-CH₂-S), 4.50 (*s*, 2H, CH₂), 6.45 (*s*, 1H, CH), 8.12 (*s*, 1H, CH), 9.20 (*s*, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 9.8 (S-CH₂-CH₃), 45.6 (S-CH₂-CH₃), 59.9 (CH₂-S), 119.2 (CH), 130.0 (CH), 144.7 (C_{Ar}), 172.8 (C_{Ar}), 176.9 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 218 (9, [M]⁺), 125 (100, [5-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on]⁺).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₈H₁₀O₅S [M]⁺: 218.0249; gefunden: 218.0233.

IR (Reinsubstanz): ν 3093 (w), 2975 (w), 2928 (w), 1646 (m), 1607 (s), 1582 (s), 1455 (m), 1389 (m), 1316 (s), 1282 (m), 1258 (m), 1220 (s), 1168 (m), 1139 (m), 1114 (s), 1082 (m), 947 (s), 873 (w), 850 (m), 744 (w), 679 (m), 652 (s), 592 (w), 512 (m), 497 (s), 476 (m).

5-Benzoyloxy-2-ethylsulfonylmethyl-pyran-4-on (238)

1.50 g 2-Ethylsulfonylmethyl-5-hydroxy-4H-pyran-4-on (8.05 mmol, 1 eq.) wurde in 15 ml EtOH gelöst. 350 mg NaOH (8.86 mmol, 1.1 eq.) wurden in 3.00 ml dest. Wasser gelöst und langsam in den Ansatz getropft. Es wurde 10 min. bei RT gerührt, bevor 1.05 ml Benzylbromid (1.52 g, 8.86 mmol, 1.1 eq.) langsam zugegeben wurden. Der Ansatz wurde 12 h bei 78 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Der Rückstand wurde mit 50 ml dest. Wasser versetzt und anschließend mit EtOAc (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NH₄Cl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde nochmal mit EtOAc extrahiert.

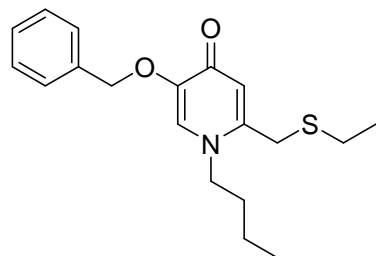
Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan 8:2) lieferte 1.20 g 5-Benzyl-oxy-2-ethylsulfanylmethyl-4*H*-pyran-4-on (4.36 mmol, 54%, C₁₅H₁₆O₃S, 276.351 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 2.53 (*q*, 2H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 3.45 (*s*, 2H, CH₂-S), 5.06 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.34 (*s*, 1H, CH), 7.33-7.38 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.52 (*s*, 1H, CH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (S-CH₂-CH₃), 26.0 (S-CH₂-CH₃), 33.0 (CH₂-S), 71.9 (CH₂-Ph), 114.2 (CH), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 141.8 (CH), 147.0 (C), 164.3 (C), 174.5 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 276 (33, [M]⁺), 250 (100, [5-Benzyl-oxy-2-mercaptomethyl-4*H*-pyran-4-on+2H]⁺), 201 (11, [3-Benzyl-oxy-4*H*-pyran-4-on-H]⁺), 91 (81, [Toluol]⁺).

5-Benzyl-oxy-1-butyl-2-ethylsulfanylmethyl-1*H*-pyridin-4-on (240)



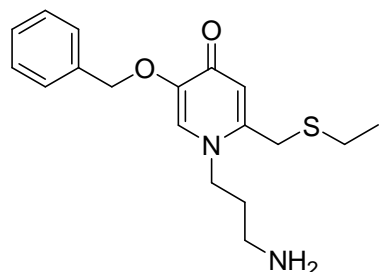
Gemäß AAV2c wurden 900 mg 2-Ethylsulfanylmethyl-5-hydroxy-4*H*-pyran-4-on (3.25 mmol, 1.0 eq.) mit 0.48 ml Butylamin (355 mg, 4.88 mmol, 1.5 eq.) zusammengegeben. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 235 mg 5-Benzyl-oxy-1-butyl-2-ethylsulfanylmethyl-1*H*-pyridin-4-on (0.71 mmol, 22%, C₁₉H₂₅NO₂S, 331.472 g/mol) als braunes Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (*t*, 3H, *J* = 7.3 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.11-1.16 (*m*, 5H, S-CH₂-CH₃ und N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.44-1.54 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.41 (*q*, 2H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 3.40 (*s*, 2H, CH₂-S), 3.70- 3.75 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 5.08 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.21 (*s*, 1H, CH), 6.84 (*s*, 1H, CH), 7.17-7.34 (*m*, 5H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 14.3 (S-CH₂-CH₃), 18.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 24.7 (S-CH₂-CH₃), 30.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 32.4 (N-CH₂-

CH₂-CH₂-CH₃), 51.6 (CH₂-S), 70.5 (CH₂-Ph), 117.2 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 144.7 (C), 147.0 (C), 170.5 (C(O)).

1-(3-Aminopropyl)-5-benzyloxy-2-ethylsulfanylmethyl-1*H*-pyridin-4-on (241)



Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 1.00 g 5-Benzyloxy-2-ethylsulfanyl-methyl-4*H*-pyran-4-on (3.62 mmol, 1.0 eq.) sowie 0.54 g 1,3-Diaminopropan (7.24 mmol, 2.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) lieferte 974 mg Produkt (2.93 mmol, 81%, C₁₈H₂₄N₂O₂S, 332.460 g/mol) als

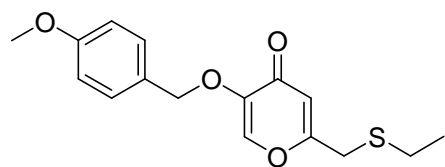
oranges, hochviskoses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 1.76-1.83 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 2.42-2.47 (m, 2H, S-CH₂-CH₃), 3.86-3.87 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.96-3.99 (m, 2H, CH₂), 4.93 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.16 (s, 1H, CH), 7.27-7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 7.61 (s, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 14.7 (S-CH₂-CH₃), 24.6 (S-CH₂-CH₃), 30.9 (CH₂), 32.6 (CH₂), 37.4 (CH₂-S), 49.2 (CH₂), 70.5 (CH₂-Ph), 117.4 (CH), 127.6 (CH_{Ar}), 127.8 (CH), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 144.7 (C), 147.3 (C), 171.0 (C(O)).

2-Ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-on (245)



3.00 g 2-Ethylsulfanylmethyl-5-hydroxy-4*H*-pyran-4-on (14.98 mmol, 1.0 eq.) wurden in 30 ml DMF gelöst, bevor 4.14 g K₂CO₃ (29.9 mmol, 2.0 eq.) in einer Portion in den Ansatz gegeben wurde. Nach

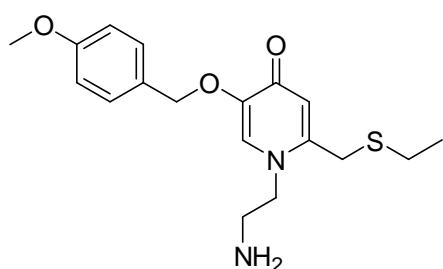
10 min. Rühren bei RT wurden 1.88 ml *p*-Methoxybenzylchlorid (2.93 g, 18.7 mmol, 1.25 eq.) langsam in den Ansatz getropft und danach 3 h bei 80 °C gerührt. Das K₂CO₃ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. sowie einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Danach wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ ge-

trocknet und das DMF am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe von FC (MTBE/MeOH 8:2) wurden 2.03 g 2-Ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-on (6.63 mmol, 44%, C₁₆H₁₈O₄S, 306.377 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 2.52 (*q*, 2H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 3.45 (*s*, 2H, CH₂-S), 3.79 (*s*, 3H, OCH₃), 4.97 (*s*, 2H, CH₂-Ar), 6.34 (*s*, 1H, CH), 6.86 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.31 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.52 (*s*, 1H, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (S-CH₂-CH₃), 25.9 (S-CH₂-CH₃), 32.9 (CH₂-S), 55.2 (OCH₃), 71.5 (CH₂-Ar), 113.9 (CH), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 127.6 (CH), 129.5 (2 x CH_{Ar}), 141.7 (C_{Ar}), 146.8 (C), 159.6 (C_{Ar}), 164.4 (C), 174.7 (C(O)).

1-(2-Aminoethyl)-2-ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-1*H*-pyridin-4-on (247)

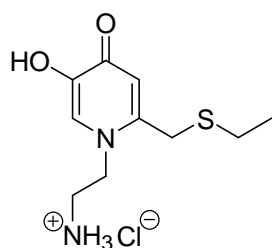


Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 500 mg 2-Ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-on (1.63 mmol, 1.0 eq.) und 196 mg 1,2-Diaminoethan (3.26 mmol, 2.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohprodukts mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) lieferte 169 mg Produkt (0.48 mmol, 30%, C₁₈H₂₄N₂O₃S, 348.459 g/mol) als oranges, viskoses Öl

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.16 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 2.45-2.49 (*m*, 2H, S-CH₂-CH₃ (liegt unter dem DMSO-d₆ Peak), 2.84 (*t*, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 3.74 (*s*, 2H, CH₂-S), 3.75 (*s*, 3H, OCH₃), 3.90 (*t*, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 4.90 (*s*, 2H, CH₂-Ar), 6.13 (*s*, 1H, CH), 6.92-6.94 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.32-7.34 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.51 (*s*, 1H, CH).

Die aminischen Protonen werden im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 14.3 (S-CH₂-CH₃), 24.4 (S-CH₂-CH₃), 31.1 (CH₂-S), 42.1 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 53.8 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 55.0 (OCH₃), 70.1 (CH₂-Ar), 113.6 (2 x CH_{Ar}), 117.2 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH_{Ar}), 129.8 (2 x CH_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 147.2 (C), 158.9 (C), 171.0 (C(O)).

1-(2-Aminoethyl)-2-ethylsulfanylmethyl-5-hydroxy-1H-pyridin-4-on (252)

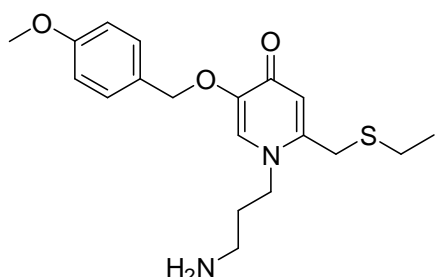
Die Verbindung wurde gemäß AAV7b aus 150 mg 1-(2-Aminoethyl)-2-ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-1H-pyridin-4-on (0.43 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Es wurden 86 mg Produkt (0.38 mmol, 88%, $C_{10}H_{17}ClN_2O_2S$, 264.772 g/mol) in Form des Hydrochlorids als brauner Feststoff erhalten.

1H -NMR (500 MHz, D_2O): δ 1.29 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, S-CH₂-CH₃), 2.66 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, S-CH₂-CH₃), 3.69 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂), 3.82 (br s, 2H, NH₂), 4.08 (s, 2H, CH₂-S), 4.75-4.78 (m, 2H, CH₂ liegt unter dem Lösungsmittelsignal), 7.21 (s, 1H, CH), 8.18 (s, 1H, CH).

Das Proton der Hydroxylfunktion ist im Spektrum nicht aufgelöst.

^{13}C -NMR (125 MHz, D_2O): δ 13.7 (S-CH₂-CH₃), 25.3 (S-CH₂-CH₃), 31.3 (CH₂-S), 38.8 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 51.4 (N-CH₂-CH₂-NH₂), 115.5 (CH), 131.6 (CH), 144.9 (C), 147.7 (C), 162.9 (C(O)).

IR (Reinsubstanz): ν 3349 (w), 2926 (m), 1617 (m), 1549 (s), 1457 (m), 1395 (m), 1325 (s), 1253 (m), 1222 (m), 1196 (m), 1138 (m), 1112 (m), 1045 (w), 970 (w), 887 (w), 869 (w).

1-(3-Aminopropyl)-2-ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-1H-pyridin-4-on (248)

Die Verbindung wurde gemäß AAV2c aus 500 mg 2-Ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4H-pyran-4-on (1.63 mmol, 1.0 eq.) und 0.27 ml 1,3-Diaminopropan (242 mg, 3.26 mmol, 2.0 eq.) erhalten. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) wurden 208 mg Produkt (0.57 mmol, 35%, $C_{19}H_{26}N_2O_3S$, 362.487 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

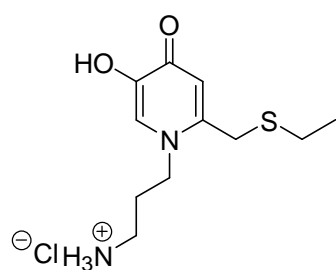
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.13 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, S-CH₂-CH₃), 1.66-1.71 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 2.46-2.48 (m, 2H, S-CH₂-CH₃ liegt unter dem DMSO- d_6 Peak), 3.03-3.08 (m, 2H, CH₂), 3.72 (br s, 5H, OCH₃ und CH₂-S), 3.92-3.96 (m, 2H,

CH₂), 4.87 (s, 2H, CH₂-Ar), 6.11 (s, 1H, CH), 6.88-6.90 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47 (s, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 14.3 (S-CH₂-CH₃), 24.5 (S-CH₂-CH₃), 30.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 33.5 (CH₂-S), 37.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 49.2 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 55.0 (OMe), 70.1 (CH₂-Ar), 113.6 (2 x CH_{Ar}), 117.3 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (C_{Ar}), 129.8 (2 x CH_{Ar}), 144.6 (C_{Ar}), 147.3 (C), 158.9 (C), 171.0 (C(O)).

1-(3-Aminopropyl)-2-ethylsulfanylmethyl-5-hydroxy-1H-pyridin-4-on-Hydrochlorid (253)



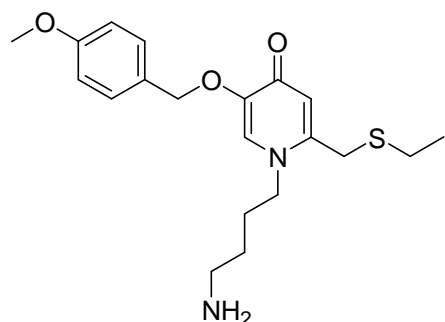
Die Verbindung wurde gemäß AAV7b aus 157 mg 1-(3-Aminopropyl)-2-ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-1H-pyridin-4-on (0.43 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Es wurden 134 mg Produkt als Hydrochlorid (0.42 mmol, 97%, C₁₁H₁₉ClN₂O₂S, 278.799 g/mol) in Form eines braunen, stark hygroskopischen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.29 (t, 3H, J = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 2.39-2.45 (m, 2H, CH₂), 2.65 (q, 2H, J = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 3.21-3.24 (m, 2H, CH₂), 4.09 (s, 2H, CH₂-S), 4.52-4.55 (m, 2H, CH₂), 7.29 (s, 1H, CH), 8.23 (s, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sowie das Proton der OH-Gruppe sind im Spektrum nicht aufgelöst.

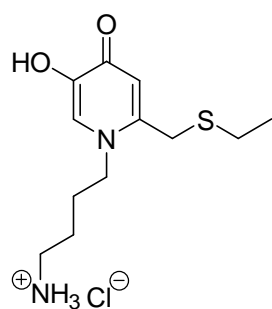
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 13.8 (S-CH₂-CH₃), 25.5 (S-CH₂-CH₃), 28.2 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 31.3 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 36.5 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 52.3 (CH₂-S), 114.9 (CH), 132.2 (CH), 144.3 (C), 147.6 (C), 160.6 (C(O)).

IR (Reinsubstanz): ν 3365 (w), 2929 (m), 1614 (m), 1551 (s), 1496 (m), 1460 (m), 1329 (m), 1291 (m), 1240 (s), 1176 (w), 1108 (s), 1029 (m), 887 (m), 872 (m), 808 (m), 752 (m), 443 (s).

1-(2-Aminobutyl)-2-ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-1*H*-pyridin-4-on (249)

Die Verbindung wurde gemäß AAV2c durch Umsetzung von 500 mg 2-Ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-on (1.63 mmol, 1.0 eq.) mit 0.33 ml 1,4-Diaminobutan (287 mg, 3.26 mmol, 2.0 eq.) hergestellt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:01.) wurden 155 mg Produkt (0.41 mmol, 25%, C₂₀H₂₈N₂O₃S, 376.513 g/mol) als oranges, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.13 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 1.25-1.33 (*m*, 2H, CH₂), 1.61-1.69 (*m*, 2H, CH₂), 2.43-2.46 (*m*, 2H, NH₂ liegt unter dem DMSO-d₆ Signal), 2.49-2.52 (*m*, 2H, CH₂), 2.51 (*t*, 2H, *J* = 6.9 Hz, S-CH₂-CH₃), 3.66 (*s*, 2H, CH₂-S), 3.72 (*s*, 3H, OCH₃), 3.84-3.88 (*m*, 2H, CH₂), 4.89 (*s*, 2H, CH₂-Ar), 6.11 (*s*, 1H, CH), 6.88-6.90 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.30 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.47 (*s*, 1H, CH).

1-(4-Amino-butyl)-2-ethylsulfanylmethyl-5-hydroxy-1*H*-pyridin-4-on-Hydrochlorid (254)

Die Verbindung wurde gemäß AAV7b aus 142 mg 1-(2-Aminobutyl)-2-ethylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-1*H*-pyridin-4-on (0.37 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Es wurden 86 mg Produkt in Form des Hydrochlorids (0.29 mmol, 79%, C₁₂H₂₁ClN₂O₂S, 292.825 g/mol) als sehr hygroskopischer, brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ 1.29 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 1.82-1.89 (*m*, 2H, CH₂), 2.06-2.12 (*m*, 2H, CH₂), 2.66 (*q*, 2H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₃), 3.11-3.14 (*m*, 2H, CH₂), 4.08 (*s*, 2H, CH₂-S), 4.45-4.48 (*m*, 2H, CH₂), 7.29 (*s*, 1H, CH), 8.20 (*s*, 1H, CH).

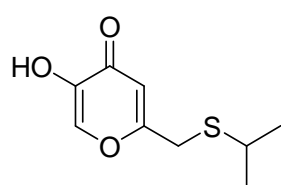
Die aminischen Protonen sowie das Proton der OH-Gruppe sind im Spektrum nicht aufgelöst.

^{13}C -NMR (125 MHz, D_2O): δ 13.7 (S-CH₂-CH₃), 23.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 27.5 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 31.2 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 39.0 (CH₂-S), 54.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 114.9 (CH), 132.3 (CH), 144.1 (C), 147.4 (C), 160.4 (C(O)).

MS (ESI): 257 [M+H]⁺, 513 [2M+H]⁺.

IR (Reinsubstanz): ν 3368 (w), 2928 (m), 1615 (m), 1549 (s), 1512 (m), 1458 (m), 1398 (m), 1326 (m), 1199 (m), 1178 (m), 1107 (m), 1028 (w), 886 (w), 720 (w).

5-Hydroxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4H-pyran-4-on (231)

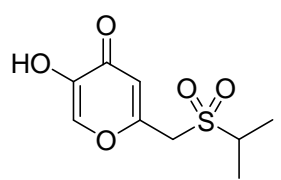


Die Verbindung wurde gemäß AAV6 aus 1.14 g Natrium (49.8 mmol, 1.0 eq.) und 6.94 ml 2-Propanthiol (74.8 mmol, 1.5 eq.) unter Zugabe von 8.00 g Chlorkojisäure (49.8 mmol, 1.0 eq) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan 2:1) lieferte 5.59 g 5-Hydroxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4H-pyran-4-on (28.4 mmol, 57%, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$, 200.255 g/mol) als gelben Feststoff.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.91 (sept, 1H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.54 (s, 2H, CH_2), 6.44 (s, 1H, CH), 7.83 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 22.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.4 (CH), 35.3 (CH_2), 111.3 (CH), 138.2 (CH), 145.6 (C), 162.7 (C), 166.5 (C(O)).

5-Hydroxy-2-isopropan-2-sulfonylmethyl-4H-pyran-4-on (233)



Die Verbindung wurde gemäß AAV8 aus 600 mg 5-Hydroxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4H-pyran-4-on (2.99 mmol, 1.0 eq.) und 3.82 g Oxone[®] (6.21 mmol, 2.1 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 20:1) erbrachte 20 mg Produkt (0.09 mmol, 3%, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$, 232.254 g/mol) als beigen Feststoff.

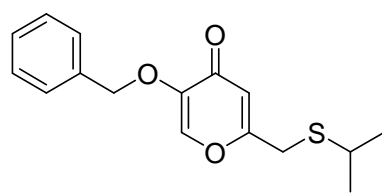
^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.29 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.33 (sept, 1H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.82 (s, 2H, CH_2), 6.74 (s, 1H, CH), 7.77 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 15.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 51.0 (CH), 55.9 (CH_2), 112.2 (CH), 136.1 (CH), 145.6 (C), 162.7 (C), 168.5 (C(O)).

MS (EI): m/z (%) = 232 (100, $[\text{M}]^+$), 125 (79, $[(5\text{-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on})\text{-H}]^+$).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 232.0405, gefunden: 232.0411.

5-Benzylloxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4H-pyran-4-on (239)

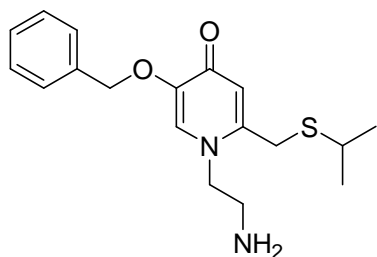


1.50 g 5-Hydroxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4H-pyran-4-on (7.50 mmol, 1.0 eq.) wurde in 25 ml EtOH gelöst. 330 mg NaOH (8.24 mmol, 1.1 eq.) wurden in 5.00 ml dest. Wasser gelöst und langsam in den Ansatz getropft.

Es wurde 10 min. bei RT gerührt, bevor 1.00 ml Benzylbromid (1.41 g, 8.24 mmol, 1.1 eq.) langsam zugetropft wurden. Der Ansatz wurde über Nacht auf 78 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Der Rückstand wurde mit 50 ml dest. H_2O versetzt und mit EtOAc (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NH_4Cl -Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde nochmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan 8:2) lieferte 700 mg Produkt (2.24 mmol, 30%, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$, 290.377 g/mol) als gelben Feststoff.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (*dd*, 6H, $J = 1.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.89 (*s*, 1H, CH), 3.46 (*br s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 5.05 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.35 (*d*, 1H, $J = 1.5$ Hz, CH), 7.32-7.37 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.51 (*d*, 1H, $J = 1.6$ Hz, CH).

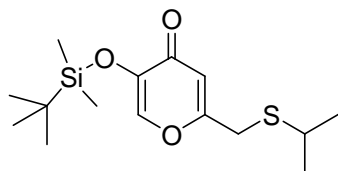
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 22.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.1 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 71.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 114.1 (CH), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 141.7 (CH), 146.9 (C), 164.7 (C), 174.5 (C(O)).

1-(2-Aminoethyl)-5-benzyloxy-2-isopropylsulfanylmethyl-1*H*-pyridin-4-on (242)

Die Verbindung wurde gemäß AAV2c durch Umsetzung von 611 mg 5-Benzyloxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4*H*-pyran-4-on (2.10 mmol, 1.0 eq.) mit 0.21 ml Ethylendi-amin (190 mg, 3.16 mmol, 1.5 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:01) lieferte 129 mg Produkt (0.39 mmol, 19%, C₁₈H₂₄N₂O₂S, 332.460 g/mol) als rot-braunes, hochviskoses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (*d*, 6H, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 2.84-2.91 (*m*, 2H, CH₂), 3.44-3.45 (*m*, 1H, CH(CH₃)₂ liegt unter dem Wasserpeak), 3.77 (*s*, 2H, CH₂-S), 3.92 (*t*, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 4.99 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.18 (*s*, 1H, CH), 7.31-7.42 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.56 (*s*, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

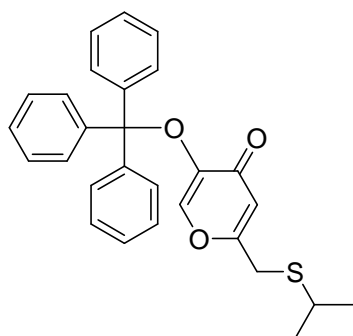
5-(*Tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-isopropylsulfanylmethyl-4*H*-pyran-4-on (244)

Unter Inertgasbedingungen wurden 800 mg 5-Hydroxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4*H*-pyran-4-on (2.75 mmol, 1.0 eq.) in 20 ml abs. DCM gelöst und 344 mg Imidazol (5.06 mmol, 1.84 eq.) in einer Portion in die Reaktionslösung gegeben. 620 mg *Tert*-Butyldimethylsilylchlorid (4.13 mmol, 1.5 eq.) wurden in 10 ml abs. DCM gelöst und innerhalb von 10 min. in den Ansatz überführt. Der Ansatz wurde für 30 min. bei RT gerührt und mit 20 ml ges. NaCl-Lsg. versetzt. Die Phasen wurden voneinander separiert und die wässrige anschließend mit DCM (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan 1:3) lieferte 432 mg Produkt (1.37 mmol, 50%, C₁₅H₂₆O₃SSi, 314.56 g/mol) als gelben, kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.06 (*s*, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88 (*s*, 9H, C(CH₃)₃), 1.24 (*d*, 6H, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 2.90 (*td*, 1H, *J* = 6.7 Hz, *J* = 13.4, CH(CH₃)₂), 3.52 (*s*, 2H, CH₂), 6.43 (*s*, 1H, CH), 7.82 (*s*, 1H, CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -3.69 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.1 (CH_2), 111.3 (CH), 138.5 (CH), 145.6 (C), 166.3 (C), 174.3 (C).

2-Isopropylsulfanylmethyl-5-trityloxy-4H-pyran-4-on (243)

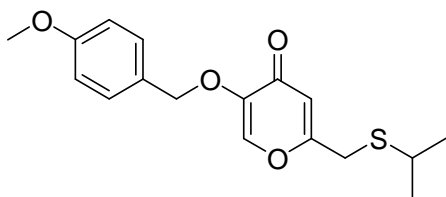


1.07 g Tritylchlorid (3.78 mmol, 1.1 eq.) wurden in 30 ml DCM gelöst. Zu der hellbraunen, klaren Lösung wurden 30 mg DMAP (0.14 mmol, 0.4 eq.) und 0.84 ml Triethylamin (610 mg, 6.05 mmol, 1.8 eq.) gegeben. 1.00 g 5-Hydroxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4H-pyran-4-on (3.44 mmol, 1.0 eq.) wurden in 30 ml DCM gelöst und langsam in den Ansatz gegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei RT gerührt, bevor 30 ml dest. Wasser zugeführt wurden. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase anschließend noch mit EtOAc (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV Entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan 6:4) wurden 493 mg Produkt (1.11 mmol, 32%, $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$, 442.569 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.93 (td, 1H, $J = 6.7$ Hz, $J = 13.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.53 (s, 2H, CH_2), 6.41 (s, 1H, CH), 7.24-7.33 (m, 15H, H_{Ar}), 7.82 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.2 (CH_2), 81.9 ($\text{C}(\text{Ph})_3$), 111.2 (CH), 127.2 (3 x CH_{Ar}), 127.8 (6 x CH_{Ar}), 127.9 (6 x CH_{Ar}), 138.2 (CH), 145.5 (C), 146.8 (3 x CH_{Ar}), 166.3 (C), 174.1 ($\text{C}(\text{O})$).

2-Isopropylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4H-pyran-4-on (246)



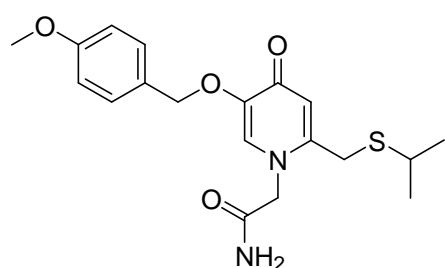
Analog einer Vorschrift von Yong Sup *et al.* wurden 8.00 g 5-Hydroxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4H-pyran-4-on (39.9 mmol, 1.0 eq.) in 80 ml DMF gelöst. 7.61 g K_2CO_3 (55.1 mmol, 1.38 eq.) wurden in einer Portion in den Ansatz gegeben und 10 min. weiter bei RT gerührt. 4.67 ml *p*-Methoxybenzylchlorid (5.39 g, 34.4 mmol, 0.86 eq.) wurden langsam in den Ansatz

getropft und danach 3 h bei 80 °C gerührt. Das K₂CO₃ wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde in dest. Wasser gelöst und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/MeOH 8:2) lieferte 3.76 g Produkt (11.7 mmol, 29%, C₁₇H₂₀O₄S, 320.403 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (*d*, 6H, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 2.90 (*m*, 1H, CH(CH₃)₂), 3.47 (*s*, 2H, CH₂-S), 3.79 (*s*, 3H, OCH₃), 4.98 (*s*, 2H, CH₂-Ar), 6.35 (*s*, 1H, CH), 6.86-6.88 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.31 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.51 (*s*, 1H, CH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 22.8 (CH(CH₃)₂), 32.1 (CH(CH₃)₂), 35.1 (CH₂-S), 55.2 (OCH₃), 71.6 (CH₂-Ph), 113.9 (CH), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (CH), 129.5 (2 x CH_{Ar}), 141.7 (C), 146.8 (C), 159.7 (C_{Ar}), 164.6 (C_{Ar}), 174.6 (C(O)).

2-(2-Isopropylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-oxo-4*H*-pyridin-1-yl)-acetamid (251)



380 mg Glycinamid-Hydrochlorid (3.44 mmol, 2.0 eq.) wurden in 10 ml EtOH suspendiert. 138 mg NaOH (3.44 mmol, 2.0 eq.) wurden in einer Portion in den Ansatz überführt. Es wurde so lange bei RT gerührt, bis das NaOH vollständig in Lösung gegangen war. 500 mg 2-Isopropylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4*H*-pyran-4-on (1.56 mmol, 1.0 eq.) wurden in 6.00 ml EtOH gelöst, in einer Portion in den Ansatz gegeben und danach 30 h bei 70 °C gerührt. Es wurden 20 ml dest. Wasser hinzugefügt und die wässrige Phase mit DCM (2 x 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 45 mg Produkt (0.12 mmol, 3%, C₁₉H₂₄N₂O₄S, 376.469 g/mol) als gelben Feststoff.

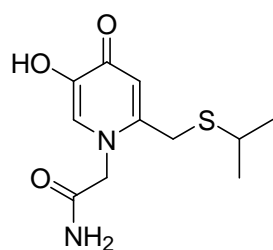
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.84 (*d*, 6H, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 3.00 (*br s*, 1H, CH(CH₃)₂), 3.19 (*s*, 2H, CH₂-S), 3.39 (*s*, 3H, OCH₃), 4.32 (*s*, 2H, CH₂), 4.49 (*s*, 2H, CH₂), 5.83 (*s*, 1H, CH), 6.56-6.57 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.97-6.99 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.13 (*s*, 1H, CH).

Die amidischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 25.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 37.2 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 55.1 (OMe), 57.2 ($\text{CH}_2\text{-C(O)NH}_2$), 71.0 (Ar-CH_2), 111.2 (CH), 114.3 (2 x CH_{Ar}), 126.5 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (CH), 134.3 (C_{Ar}), 145.1 (C), 147.0 (C), 152.4 (C_{Ar}), 162.9 (C(O)NH_2), 167.1 (C(O)).

IR (Reinsubstanz): ν 3350 (w), 3188 (w), 2971 (w), 1681 (s), 1561 (w), 1512 (w), 1420 (w), 1318 (w), 1247 (m), 1181 (s), 1132 (s), 1028 (w), 821 (m), 796 (m), 753 (m), 716 (s), 471 (s), 414 (m).

2-(5-Hydroxy-2-isopropylsulfanylmethyl-4-oxo-4H-pyridin-1-yl)acetamid (256)



Die Verbindung wurde gemäß AAV7a aus 68 mg 2-(2-Isopropylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl)acetamid (0.18 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Es wurden 45 mg Produkt (0.17 mmol, 98%, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 256.321 g/mol) als brauner Feststoff erhalten

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.84 (td, 1H, $J = 6.7$ Hz, $J = 13.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.78 (s, 2H, CH_2), 4.99 (s, 2H, CH_2), 7.02 (s, 1H, CH), 7.50 (s, 1H, NHH), 7.82 (s, 1H, NHH), 7.91 (s, 1H, CH).

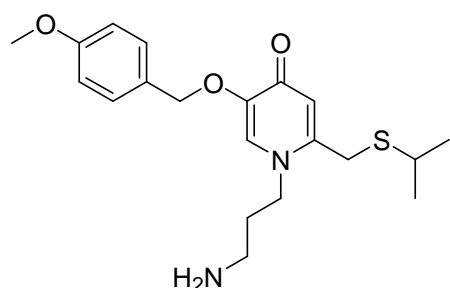
Das Proton der OH-Gruppe ist im Spektrum nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 23.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.3 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 56.2 ($\text{N-CH}_2\text{-C(O)NH}_2$), 114.3 (CH), 132.5 (CH), 144.9 (C), 147.0 (C), 163.9 (C(O)NH_2), 167.5 (C(O)).

MS (EI): m/z (%) = 256 (100, $[\text{M}]^+$), 181 (45), 130 (62), 121 (22), 59 (17, $[\text{Acetamid}+\text{H}]^+$), 40 (58).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 256.0882; gefunden: 256.0884.

1-(3-Aminopropyl)-2-isopropylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-1*H*-pyridin-4-on (250)



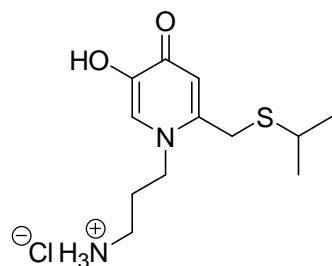
Die Verbindung wurde gemäß AAV2c durch Umsetzung von 645 mg 1-(2-Aminoethyl)-5-benzyloxy-2-isopropylsulfanylmethyl-1*H*-pyridin-4-on (2.01 mmol, 1.0 eq.) mit 0.30 ml 1,3-Diaminopropan (263 mg, 3.65 mmol, 1.77 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) erbrachte 201 mg Produkt (0.53 mmol, 26%, C₂₀H₂₈N₂O₃S, 376.513 g/mol) als gelbes, viskoses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.18 (*d*, 6H, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 1.67-17.3 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 2.45-2.48 (*m*, 2H, CH₂ liegt unter dem DMSO-d₆-Signal), 2.86 (*td*, 1H, *J* = 6.7 Hz, *J* = 13.4, CH(CH₃)₂), 3.71 (*s*, 3H, OCH₃), 3.73 (*s*, 2H, CH₂-S), 3.93-3.96 (*m*, 2H, CH₂), 4.87 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.14 (*s*, 1H, CH), 6.88-6.90 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.30 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.47 (*s*, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 23.0 (CH(CH₃)₂), 30.3 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 33.7 (CH(CH₃)₂), 34.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 37.8 (CH₂-S), 49.3 (N-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 55.0 (OCH₃), 70.1 (CH₂-Ph), 113.6 (2 x CH_{Ar}), 117.1 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (C_{Ar}), 129.8 (2 x CH_{Ar}), 144.9 (C_{Ar}), 147.2 (C), 159.0 (C), 171.1 (C(O)).

1-(3-Aminopropyl)-5-hydroxy-2-isopropylsulfanylmethyl-1*H*-pyridin-4-on-Hydrochlorid (255)



Die Verbindung wurde gemäß AAV7b aus 140 mg 1-(3-Aminopropyl)-2-isopropylsulfanylmethyl-5-(4-methoxybenzyloxy)-1*H*-pyridin-4-on (0.37 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Es wurden 89 mg Produkt in Form des Hydrochlorids (0.30 mmol, 82%, C₁₂H₂₁ClN₂O₂S, 292.825 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 1.11 (*d*, 6H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.21-2.14 (*m*, 2H, CH_2), 2.79-2.87 (*m*, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.97-3.01 (*m*, 2H, CH_2), 3.87 (*s*, 2H, CH_2), 4.27-4.31 (*m*, 2H, CH_2), 7.06 (*s*, 1H, CH), 7.97 (*s*, 1H, CH).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

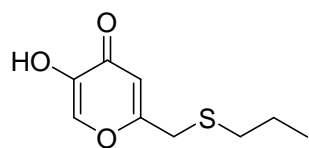
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ 22.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 30.5 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 35.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 36.4 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 52.3 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 114.8 (CH), 131.9 (CH), 144.3 (C_{Ar}), 147.6 (C_{Ar}), 160.9 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (EI): m/z (%) = 257 (17, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 256 (100, $[\text{M}]^+$), 213 (62, $[\text{M-Isopropyl}]^+$), 181 (15, $[\text{1-(3-Aminopropyl)-5-hydroxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on}]^+$), 180 [38, $[\text{1-(3-Aminopropyl)-5-hydroxy-2-methyl-1H-pyridin-4-on-H}]^+$], 170 (35), 168 [6, $[\text{1-(3-Aminopropyl)-3-hydroxy-1H-pyridin-4-on}]^+$], 139 (28), 138 (77), 125 (13), 124 (12), 110 (18).

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 256.1245; gefunden: 256.1247.

IR (Reinsubstanz): ν 3376 (*w*), 2890 (*s*), 1990 (*w*), 1626 (*m*), 1602 (*m*), 1549 (*s*), 1522 (*w*), 148 (*m*), 1458 (*m*), 1405 (*w*), 1375 (*w*), 1339 (*w*), 1322 (*m*), 1254 (*s*), 1190 (*w*), 1136 (*m*), 1108 (*m*), 1056 (*w*), 1020 (*m*), 886 (*m*), 838 (*w*), 769 (*w*), 743 (*m*), 727 (*m*), 654 (*w*), 579 (*w*), 440 (*w*).

Propylsulfanylmethyl-4H-pyran-4-on (230)



Die Verbindung wurde gemäß AAV6 aus 1.50 g Chlor-kojisäure (9.34 mmol, 1.0 eq.), 224 mg Natrium (9.34 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.89 ml 1-Propanthiol (745 mg, 9.81 mmol, 1.05 eq.) erhalten. Es wurden 930 mg Produkt (4.64 mmol, 50%, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$, 200.255 g/mol) als hellbeiger Feststoff erhalten.

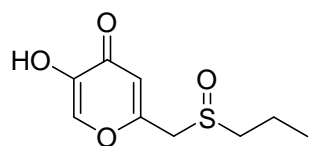
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (*t*, 3H, $J = 7.4$ Hz, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.67-1.74 (*m*, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.14-3.17 (*m*, 2H, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 4.54 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.46 (*s*, 1H, CH), 8.07 (*s*, 1H, CH), 9.25 (*s*, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 13.4 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 25.9 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 34.8 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 40.9 (CH₂), 110.9 (CH), 140.5 (CH), 146.0 (C), 165.4 (C), 172.3 (C(O)).

MS (EI): m/z (%) = 200 (12, $[\text{M}]^+$), 158 (23, $[\text{M}-(\text{Propyl})+\text{H}]^+$), 125 (60, [5-Hydroxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on] $^+$).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 156.9959; gefunden: 156.9970.

5-Hydroxy-2-(propan-1-sufinylmethyl)-4*H*-pyran-4-on (237)



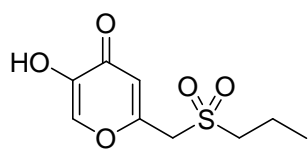
Die Verbindung wurde gemäß AAV8 aus 400 mg 5-Hydroxy-2-propylsulfanylmethyl-4*H*-pyran-4-on (1.99 mmol, 1.0 eq.) und 1.60 g Oxone[®] (2.59 mmol, 1.3 eq.) erhalten. Die Reaktion wurde nach 2 min. durch Zugabe von 10 ml wässriger NaHSO_3 -Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 76 mg Produkt (0.35 mmol, 18%, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$, 216.254 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.96 (*t*, 3H, J = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.62-1.68 (*m*, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-S), 3.01-3.06 (*m*, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-S), 4.44 (*s*, 2H, CH₂), 6.16 (*s*, 1H, CH), 7.78 (*s*, 1H, CH), 10.3 (*s*, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 13.3 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 19.9 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 54.8 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 58.2 (CH₂), 112.1 (CH), 141.0 (CH), 146.7 (C_{Ar}), 155.2 (C_{Ar}), 179.1 (C(O)).

MS (EI): m/z = 216 (3, $[\text{M}]^+$), 125 (100, [5-Hydroxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on] $^+$).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 216.0456; gefunden: 216.0500.

5-Hydroxy-2-(propan-1-sulfonylmethyl)-4H-pyran-4-on (236)

Die Verbindung wurde gemäß AAV8 aus 700 mg 5-Hydroxy-2-propylsulfonylmethyl-4H-pyran-4-on (3.50 mmol, 1.0 eq.) und 6.44 g Oxone® (10.5 mmol, 3.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC lieferte 78 mg (0.34 mmol, 9%) als beigen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.67-1.74 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-S), 3.14-3.17 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-S), 4.54 (s, 2H, CH₂), 6.46 (s, 1H, CH), 8.07 (s, 1H, CH), 9.25 (s, 1H, OH).

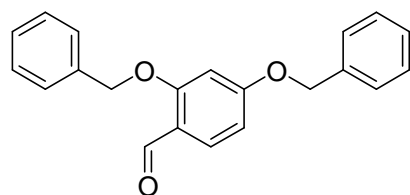
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 13.3 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 15.6 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 54.8 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 56.4 (CH₂), 116.9 (CH), 141.0 (CH), 146.7 (C_{Ar}), 156.8 (C_{Ar}), 173.9 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 232 (90, [M]⁺), 125 (100, [5-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on]⁺).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₈H₁₀O₅S [M]⁺: 218.0249; gefunden: 218.0233.

IR (Reinsubstanz): ν 3268 (w), 3093 (w), 2975 (w), 2928 (w), 1646 (m), 1607 (s), 1582 (s), 1455 (m), 1389 (m), 1316 (s), 1282 (m), 1258 (m), 1220 (s), 1168 (m), 1139 (m), 1114 (s), 1082 (m), 947 (s), 873 (w), 850 (m), 795 (w), 744 (w), 679 (m), 652 (s), 592 (w), 512 (m), 497 (s), 476 (m).

Schmelzpunkt: 161 °C.

9.8. Derivate von Rucinol und 4-Hexylresorcinol**2,4-Bis-benzyloxybenzaldehyd (154)**

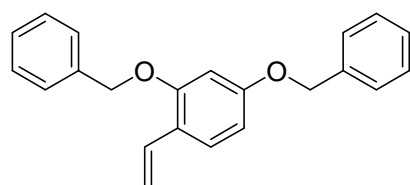
5.00 g 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (36.2 mmol, 1.0 eq.), 15.0 g K₂CO₃ (108 mmol, 3.0 eq.) und 9.50 ml Benzylbromid (13.9 g, 79.6 mmol, 2.2 eq.) wurden in 110 ml Acetonitril gelöst und 5 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde über Kieselgel filtriert, der Rückstand eingeeengt, in Et₂O aufgenommen und mit 5% NaOH, Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische

Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 11.4 g Produkt (36.0 mmol, 99%, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 318.366 g/mol) als gelber Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.11 (s, 2H, CH_2), 5.14 (s, 2H, CH_2), 6.60 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.64 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.35-7.44 (m, 10H, H_{Ar}), 7.84 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 10.39 (s, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{H}$).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[425]

2,4-Bis-benzyloxystyrol (156)



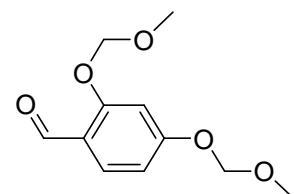
1.60 g 2,4-Bis-benzyloxybenzaldehyd (5.00 mmol, 1.0 eq.), 2.06 g Methyltriphenylphosphoniumbromid (6.00 mmol, 1.2 eq.) und 3.46 g K_2CO_3 (25.0 mmol, 5.0 eq.) sowie 30 mg 18-Krone-6 (0.10 mmol, 2mol%)

wurden in 15.0 ml THF gelöst und der Ansatz anschließend 16 h bei 60 °C gerührt. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels DC (Pentan/MTBE 10:1, $R_f(\text{Pentan/MTBE}) = 0.63$) überprüft und danach das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/MTBE 10:1) erbrachte 1.33 g 2,4-Bis-benzyloxystyrol (zu 95% sauber, 4.20 mmol, 84%, $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 316.393 g/mol) in Form eines weißen Feststoffes. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.98 (s, 2H, CH_2), 4.99 (s, 2H, CH_2), 5.08 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 11.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.58 (dd, 1H, $J = 1.6$ Hz, $J = 17.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CHH}$), 6.49-6.52 (m, 1H, H_{Ar}), 6.52 (s, 1H, H_{Ar}), 6.97 (dd, 1H, $J = 11.2$ Hz, $J = 17.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CHH}$), 7.19 (s, 1H, H_{Ar}), 7.24-7.39 (m, 10H, H_{Ar}).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[425]

2,4-Bis-MOMO-benzaldehyd (155)



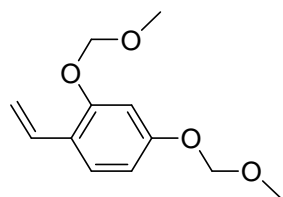
1.38 g 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (10.0 mmol, 1.0 eq.), 4.97 ml Diisopropylethylamin (30.0 mmol, 3.0 eq.) und 183 mg DMAP (0.15 mmol, 1.50 mol%) wurden in 60 ml DCM gelöst und auf

0 °C abgekühlt. Es wurden langsam 2.16 g MOMCl (27.0 mmol, 2.7 eq.) zugegeben und 39 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit ges. NH₄Cl-Lsg. und 1N NaOH-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 2.02 g Produkt (8.90 mmol, 89%, C₁₁H₁₄O₅, 226.226 g/mol) in Form eines gelben Öls erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.49 (s, 3H, CH₃), 3.53 (s, 3H, CH₃), 5.22 (s, 2H, CH₂), 5.28 (s, 2H, CH₂), 6.75 (ddd, 1H, *J* = 0.5 Hz, *J* = 2.2 Hz, *J* = 8.7 Hz, H_{Ar}), 6.83 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H_{Ar}), 7.81 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H_{Ar}), 10.35 (s, 1H, C(O)H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[426]

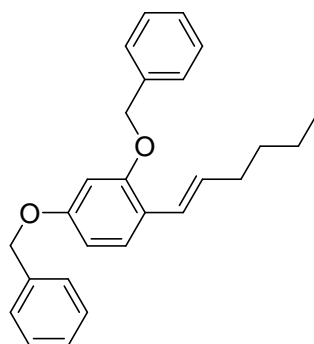
2,4-Bis-MOMO-styrol (157)



1.66 g 2,4-Di-MOMO-benzaldehyd (7.30 mmol, 1.0 eq.), 3.02 g Methyltriphenylphosphoniumbromid (8.80 mmol, 1.2 eq.) und 5.10 g K₂CO₃ (36.7 mmol, 5.0 eq.) sowie 76 mg 18-Krone-6 (0.30 mmol, 3mol%) wurden in 50 ml THF suspendiert und 5 d bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde über Kieselgel filtriert (Eluent: EtOAc) und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/MTBE 2:1) wurden 823 mg 2,4-Bis-MOMO-styrol (3.67 mmol, 50%, C₁₂H₁₆O₄, 224.253 g/mol) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.48 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃), 5.16 (s, 2H, CH₂), 5.19-5.16 (*m*, 1H, H_{Ar}), 5.20 (s, 2H, CH₂), 5.63 (*dd*, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 17.8 Hz, H_{Ar}), 6.70 (*dd*, 1H, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.5 Hz, H_{Ar}), 6.79 (*d*, 1H, *J* = 2.4 Hz, H_{Ar}), 6.98 (*dd*, 1H, *J* = 11.2 Hz, *J* = 17.8 Hz, H_{olef}), 7.41 (*d*, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar}).

Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[426]

(E)-2,4-Bis-benzyloxy-1-(hex-1-enyl)benzen (158)

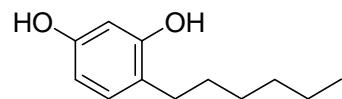
316 mg 2,4-Bis-benzyloxystyrol (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 340 mg 1-Hexen (4.00 mmol, 4.0 eq.) sowie 42 mg *Grubbs*-Katalysator der 2. Generation (0.05 mmol, 5 mol%), gelöst in 5.00 ml DCM, wurden 3 d bei 40 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel am RV entfernt und der Rückstand direkt mittels FC (Pentan/MTBE 50:1) gereinigt.

Es wurden 328 mg Produkt (0.88 mmol, 88%, $C_{26}H_{28}O_2$, 372.499 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (*t*, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.30-1.52 (*m*, 4H, 2 x CH_2), 2.19 (*quind*, 2H, $J = 1.3$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5.03 (*s*, 2H, CH_2), 5.06 (*s*, 2H, CH_2), 6.13 (*dt*, 1H, $J = 7.0$ Hz, $J = 15.9$ Hz, H_{olef}), 6.55 (*dd*, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 6.57 (*s*, 1H, H_{Ar}), 6.68 (*d*, 1H, $J = 16.0$ Hz, H_{olef}), 7.31-7.46 (*m*, 11H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 13.9 (CH_3), 31.7 (CH_2), 33.1 (CH_2), 70.1 (CH_2), 70.30 (CH_2), 100.8 (CH_{Ar}), 106.3 (CH_{Ar}), 120.7 (C_{Ar}), 123.8 (CH_{olef}), 127.0 (CH_{Ar}), 127.2 (2 x CH_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 129.9 (CH_{olef}), 136.4 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 156.4 (C_{Ar}), 158.8 (C_{Ar}).

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind neben den Signalen des E-Isomers auch teilweise die des Z-Isomers sehen.

4-Hexylbenzen-1,3-diol (19)

328 mg (E)-2,4-Bis-benzyloxy-1-(hexen-1-yl)benzen (0.88 mmol, 1.0 eq.) und 66 mg 10% Pd/C (20 Gew%) wurden in

20 ml MeOH suspendiert und 16 h unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/EtOAc 10:1) erbrachte 46 mg Produkt (0.24 mmol, 27%, $C_{12}H_{18}O_2$, 194.270 g/mol) als braunen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84-0.87 (*m*, 3H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 1.28-1.50 (*m*, 8H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.46-2.47 (*m*, 2H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 5.28 (*br s*, 1H, OH), 5.60 (*br s*, 1H, OH), 6.30-6.34 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.91 (*d*, 1H, H_{Ar}).

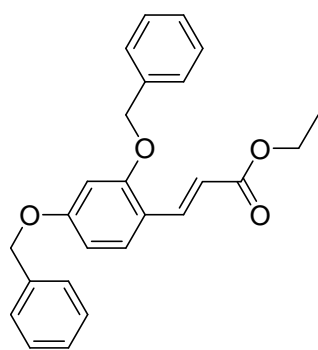
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 14.9 (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 22.7 (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 29.2 (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 29.9 (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 31.8 (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 103.3 (CH_{Ar}), 108.0 (CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 153.8 (C_{Ar}-OH), 154.0 (C_{Ar}-OH).

MS (ESI): *m/z* = 195 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = berechnet für C₁₂H₁₈O₂ [M]⁺: 194.1307; gefunden: 194.1310.

IR (Reinsubstanz): ν 3426 (*s*), 3351 (*m*), 295 (*m*), 2921 (*w*), 2874 (*w*), 1621 (*s*), 1530 (*m*), 1462 (*m*), 1433 (*w*), 1398 (*m*), 1379 (*m*), 1278 (*m*), 1266 (*m*), 1069 (*s*), 975 (*s*), 839 (*w*), 802 (*m*), 790 (*s*), 780 (*m*), 740 (*w*), 726 (*w*), 696 (*w*), 618 (*w*), 605 (*w*), 509 (*w*).

(*E*)-Ethyl-3-(2,4-bis-benzyloxyphenyl)acrylat und (*Z*)-Ethyl-3-(2,4-bis-benzyloxyphenyl)acrylat (159)



316 mg 2,4-Bis-benzyloxystyrol (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 400 mg Acrylsäureethylester (4.00 mmol, 4.0 eq.) sowie 42 mg *Grubbs*-Katalysator der 2. Generation (0.05 mmol, 5mol%) wurden in 5.00 ml DCM gelöst und 3 d bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Pentan/MTBE 20:1 bis 10:1) gereinigt. Es wurden 341 mg (*E*)-Ethyl-3-(2,4-bisbenzyloxyphenyl)acrylat (0.88 mmol, 88%, C₂₅H₂₄O₄, 388.456 g/mol) als hellgelbes, hochviskoses Öl erhalten.

(*E*)-Isomer

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (*t*, 3H, *J* = 7.1 Hz, O-CH₂-CH₃), 4.23 (*q*, 2H, *J* = 7.1 Hz, O-CH₂-CH₃), 5.05 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.12 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.43 (*d*, 1H, *J* = 16.1 Hz, H_{olef}), 7.19-7.49 (*m*, 13H, H_{Ar}), 8.00 (*d*, 1H, *J* = 16.1 Hz, H_{olef}).

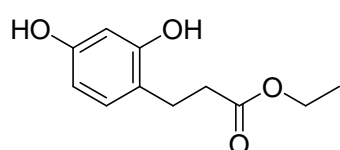
(z)-Isomer

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (*t*, 3H, *J* = 7.1 Hz, O-CH₂-CH₃), 4.14 (*q*, 2H, *J* = 7.1 Hz, O-CH₂-CH₃), 5.05 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.06 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.85 (*d*, 1H, *J* = 12.6 Hz, H_{olef}), 7.19-7.49 (*m*, 13H, H_{Ar}), 7.77 (*d*, 1H, *J* = 9.2 Hz, H_{olef}).

(z)-Isomer

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.4 (CH₂), 60.1 (CH₂), 70.2 (CH₂), 70.4 (CH₂), 100.7 (CH_{Ar}), 106.6 (CH_{Ar}), 116.3 (CH_{olef}), 117.2 (C_{Ar}), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 139.7 (CH_{olef}), 158.7 (C_{Ar}), 161.6 (C_{Ar}), 167.8 (C(O)).

Neben dem angegebenen (z)-Isomer sind teilweise auch noch die (E)-Isomer-Signale im ¹³C-NMR zu sehen, die jedoch nicht alle aufgelöst sind.

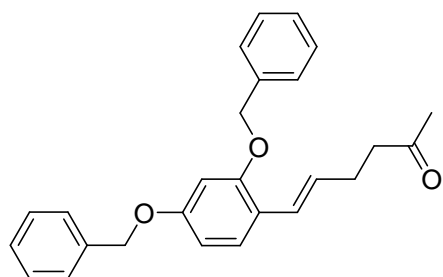
Ethyl-3-(2,4-dihydroxyphenyl)propanoat (162)

341 mg Ethyl-3-(2,4-bis-benzyloxyphenyl)acrylat (0.87 mmol, 1.0 eq.) und 170 mg 10% Pd/C (50 Gew%) wurden in 10 ml MeOH suspendiert und anschließend 15 h bei RT

unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/EtOAc 1:1) wurden 96 mg Produkt (0.45 mmol, 53%, C₁₁H₁₄O₄, 210.227 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (*t*, 3H, *J* = 7.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 2.66-2.70 (*m*, 2H, CH₂), 2.80-2.83 (*m*, 2H, CH₂), 4.15 (*q*, 2H, *J* = 7.2 Hz, O-CH₂-CH₃), 4.70 (*s*, 1H, OH), 6.36 (*dd*, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J* = 8.2 Hz, H_{Ar}), 6.40 (*d*, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_{Ar}), 6.92 (*d*, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.51 (*s*, 1H, OH).

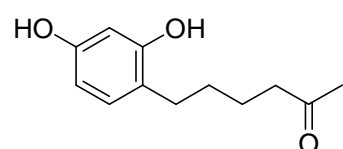
Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[136]

(E)-6-(2,4-Bis-benzyloxyphenyl)hex-5-en-2-on (160)

316 mg 2,4-Bis-benzyloxystyrol (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 0.47 ml 1-Hexenon (4.00 mmol, 4.0 eq.) sowie 42 mg Grubbs Katalysator der 2. Generation (0.05 mmol, 5 mol%) wurden in 5.00 ml DCM gelöst und danach 4 d bei 40 °C gerührt. Nach dem Abkühlen

auf RT wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Pentan/EtOAc 10:1) gereinigt. Es wurden 136 mg Produkt (0.35 mmol, 35%, $C_{26}H_{26}O_3$, 386.483 g/mol) als hochviskoses, gelbes Öl erhalten.

Die Verbindung wurde ohne Analytik weiter umgesetzt.

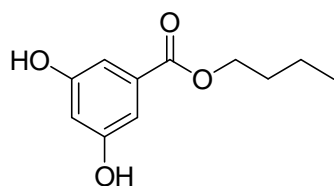
6-(2,4-Dihydroxyphenyl)hexan-2-on (163)

Es wurden 136 mg (E)-6-(2,4-Bis(benzyloxy)phenyl)hex-5-en-2-on (0.35 mmol, 1.0 eq.) und 136 mg 10% Pd/C (100 Gew%) in 10 ml MeOH suspendiert und 24 h bei RT

unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Pentan/MTBE 1:2) wurden 15 mg Produkt (0.07 mmol, 21%, $C_{12}H_{16}O_3$, 208.254 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.50-1.64 (*m*, 4H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)CH}_3$), 2.12 (*s*, 3H, CH_3), 2.46 (*t*, 2H, $J = 6.9$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)CH}_3$), 2.52 (*t*, 2H, $J = 7.3$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)CH}_3$), 6.12 (*br s*, 2H, OH), 6.32-6.35 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.86-6.90 (*m*, 1H, H_{Ar}).

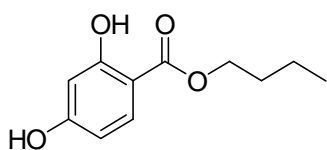
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 23.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.5 (CH_3), 29.9 (CH_2), 43.5 (CH_3), 103.0 (CH_{Ar}), 107.5 (CH_{Ar}), 120.4 (C_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 154.5 (C_{Ar}), 154.9 (C_{Ar}), 211.2 (C(O)).

3,5-Dihydroxybenzoesäurebutylester (167)

Die Herstellung von 3,5-Dihydroxybenzoesäurebutylester erfolgte nach der AAV4. Die Reinigung des Rohprodukts mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 638 mg Produkt (3.03 mmol, 94%, $C_{11}H_{14}O_4$, 210.227 g/mol) als farbloses Öl.

1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.93 (*t*, 3H, $J = 7.4$ Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.36-1.45 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.62-1.69 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 4.21 (*t*, 2H, $J = 6.4$ Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 6.43-6.44 (*m*, 1H, H_{Ar}), 6.82 (*d*, 1H, $J = 0.7$ Hz, H_{Ar}), 6.82 (*br s*, 1H, H_{Ar}), 9.58 (*s*, 2H, OH).

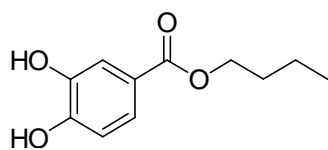
Die gemessenen 1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[427]

2,4-Dihydroxybenzoesäurebutylester (169)

Die Herstellung von 2,4-Dihydroxybenzoesäurebutylester erfolgte gemäß AAV4. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 260 mg Produkt (1.24 mmol, 38%, $C_{11}H_{14}O_4$, 210.227 g/mol) als farbloses Öl.

1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.92 (*t*, 3H, $J = 7.4$ Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.35-1.45 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.64-1.71 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 4.26 (*t*, 2H, $J = 6.5$ Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 6.29 (*d*, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 6.38 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.64 (*d*, 1H, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 10.40 (*br s*, 1H, OH), 10.80 (*br s*, 1H, OH).

Die 1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[427]

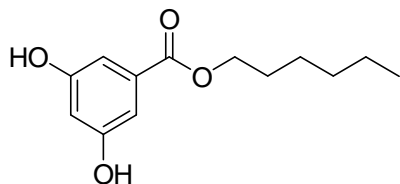
3,4-Dihydroxybenzoesäurebutylester (152)

Die Herstellung von 3,4-Dihydroxybenzoesäurebutylester erfolgte gemäß AAV4. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 310 mg Produkt (1.24 mmol, 38%, $C_{11}H_{14}O_4$, 210.227 g/mol) als weißen Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0.97 (*t*, 3H, $J = 7.4$ Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.47 (*qd*, 2H, $J = 7.4$ Hz, $J = 14.8$ Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.70-1.77 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 4.30 (*t*, 2H, $J = 6.6$ Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 6.92 (*dd*, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.57 (*dd*, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.70 (*d*, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}).

Die Protonen der OH-Gruppen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

Die 1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[428]

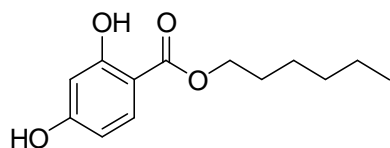
3,5-Dihydroxybenzoesäurehexylester (168)

Die Herstellung des 3,5-Dihydroxybenzoesäurehexylester erfolgte gemäß AAV4. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 422 mg Produkt (1.77 mmol, 55%, $C_{13}H_{18}O_4$, 238.279 g/mol) als

gelbes Öl.

1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.87 (*t*, 3H, $J = 6.8$ Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.23-1.39 (*m*, 6H O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.62-1.69 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 4.19 (*t*, 2H, $J = 6.5$ Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 6.43 (*t*, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.82 (*d*, 2H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 9.58 (*br s*, 2H, 2 x OH)

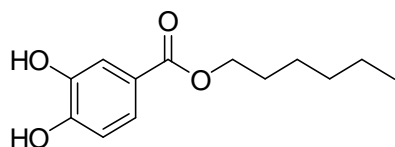
Die 1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[400]

2,4-Dihydroxybenzoesäurehexylester (170)

Die Herstellung des 2,4-Dihydroxybenzoesäurehexylesters erfolgte gemäß AAV4. Die Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe von FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 502 mg Produkt (2.11 mmol, 65%, $C_{13}H_{18}O_4$, 238.279 g/mol) als oranges Öl.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 0.84-0.87 (*t*, 3H, J = 6.8 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.23-1.38 (*m*, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.62-1.70 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 4.24 (*t*, 2H, J = 6.6 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 6.30-6.39 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.63 (*d*, 1H, J = 8.7 Hz, H_{Ar}), 10.40 (*br s*, 1H, OH), 10.80 (*br s*, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 13.7 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 21.9 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 25.1 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 28.0 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.8 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 64.3 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 106.9 (2 x CH_{Ar}), 107.0 (CH_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 158.4 (2 x C_{Ar}), 165.7 (C(O)).

3,4-Dihydroxybenzoesäurehexylester (171)

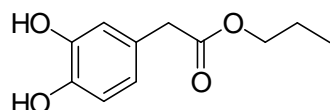
Die Herstellung des 3,4-Dihydroxybenzoesäurehexylesters erfolgte gemäß AVV4. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 489 mg Produkt (2.05 mmol, 63%, $C_{13}H_{18}O_4$, 238.279 g/mol) als weißen Feststoff.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.90 (*t*, 3H, J = 7.1 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.31-1.45 (*m*, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.70-1.77 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 4.27 (*t*, 2H, J = 6.7 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 6.90 (*d*, 1H, J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.57 (*dd*, 1H, J = 1.9 Hz, J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.63 (*d*, 1H, J = 1.9 Hz, H_{Ar}).

Die 1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[428]

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.0 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 22.5 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 25.6 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 28.7 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 31.4 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 65.2 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 114.8 (CH_{Ar}), 116.6 (CH_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 142.9 (C_{Ar}), 148.6 (C_{Ar}), 166.8 (C(O)).

(3,4-Dihydroxyphenyl)essigsäurepropylester (172)

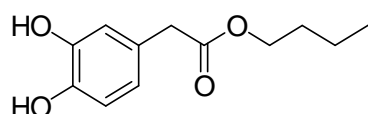


Die Herstellung des (3,4-Dihydroxyphenyl)essigsäurepropylesters erfolgte gemäß AAV4. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 329 mg Produkt (1.96 mmol, 66%, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$, 210.227 g/mol) als gelbes Öl, das nach 7 d Lagerung bei 4 °C auskristallisierte.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (*t*, 3H, J = 7.4 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1.60-1.72 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.51 (*s*, 2H, CH₂), 4.07 (*t*, 2H, J = 6.7 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₃), 5.61 (*s*, 1H, OH), 5.90 (*s*, 1H, OH), 6.64-6.68 (*m*, 1H, H_{Ar}), 6.73-6.77 (*m*, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 10.3 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 21.8 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 40.7 (CH₂), 67.0 (O-CH₂-CH₂-CH₃), 115.4 (CH_{Ar}), 116.3 (CH_{Ar}), 121.6 (CH_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 143.1 (C_{Ar}), 143.8 (C_{Ar}), 173.6 (C(O)).

(3,4-Dihydroxyphenyl)essigsäurebutylester (173)



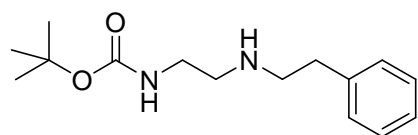
Die Herstellung des (3,4-Dihydroxyphenyl)essigsäurebutylesters erfolgte gemäß AAV4. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) erbrachte 340 mg Produkt (1.52 mmol, 51%, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$, 210.227 g/mol) als beigen Feststoff.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (*t*, 3H, J = 7.3 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.30-1.43 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.57-1.69 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3.50 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 4.11 (*t*, 2H, J = 6.7 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 5.48 (*br s*, 1H, OH), 5.74 (*br s*, 1H, OH), 6.65-6.69 (*m*, 1H, H_{Ar}), 6.74-6.77 (*m*, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.6 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 19.0 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 30.5 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 40.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 65.2 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 115.4 (CH_{Ar}), 116.3 (CH_{Ar}), 121.7 (CH_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 143.1 (C_{Ar}), 143.8 (C_{Ar}), 173.4 ($\text{C}(\text{O})$).

9.10. Vorstufen

(2-Phenylethylaminoethyl)*tert*-butylcarbamate (89)



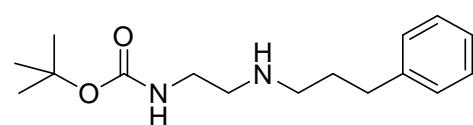
1.60 g (2-Aminoethyl)*tert*-butylcarbamate (10.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 50 ml DCE gelöst und 1.17 ml Phenylacetaldehyd (10.0 mmol, 1.0 eq.) zugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wurden dem Ansatz 2.97 g $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (14.0 mmol, 1.4 eq.) zugefügt und 15 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde ges. NaHCO_3 -Lsg. ($\text{pH} = 8$) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am RV entfernt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 0.5N HCl extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen danach mit 25%iger Ammoniak-Lsg. alkalisch gemacht und mit CHCl_3 (2 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC ($\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$ 100:4:1) erbrachte 521 mg ca. 95%ig sauberes Produkt (2.00 mmol, 20%) als hellgelbes Öl.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.73 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 2.79 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$), 2.86-2.90 (m, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 3.19 (dd, 2H, $J = 5.7$ Hz, $J = 11.5$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$), 4.91 (m, 1H, NH), 7.19-7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.27-7.32 (m, 2H, H_{Ar}).

Das amidische Proton ist im Spektrum nicht aufgelöst.

Die gemessenen ^1H -NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[429]

(2-(3-Phenylpropylamino)-ethyl)*tert*-butylcarbamate (90)



Es wurden 1.60 g (2-Aminopropyl)*tert*-butylcarbamate (10.0 mmol, 1.0 eq.) in 50 ml DCE gelöst und 1.17 ml 3-Phenylpropanal (10.0 mmol, 1.0 eq.) zugegeben. Es wurde 1 h bei RT gerührt, wobei sich die Lösung leicht gelb färbte, und 2.97 g $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (14.0 mmol, 1.4 eq.) zugefügt. Der Ansatz wurde 22 h bei

RT gerührt. Es wurden 50 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde in 30 ml EtOAc aufgenommen und dreimal mit eisgekühlter 0.5N HCl-Lsg. extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 25%iger Ammoniak-Lsg. auf pH = 9 gebracht und mit CHCl_3 (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 3.20 g eines Öls erhalten, welches mittels FC (DCM/MeOH/ NEt_3 100: 5: 1) gereinigt wurde. Es wurden 482 mg Produkt (1.79 mmol, 18%, $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 278.389 g/mol) als hochviskoses, farbloses Öl erhalten.

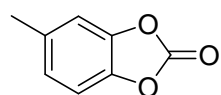
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.80 (*quin*, 2H, $J = 7.4$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 2.61-2.73 (*m*, 6H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ und $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$), 3.19 (*q*, 2H, $J = 5.8$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$), 4.92 (s, 1H, NH), 7.17-7.30 (*m*, 5H, H_{Ar}).

Das amidische Proton ist im Spektrum nicht aufgelöst.

Die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[430]

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 28.4 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 31.7 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 33.6 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 49.0 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$), 49.1 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$), 77.2 (C), 125.8 (CH_{Ar}), 128.3 (4 x CH_{Ar}), 142.1 (C_{Ar}), 152.3 ($\text{C}(\text{O})$).

5-Methylbenzo-1,3-dioxol-2-on



6.21 g 3,4-Dihydroxytoluol (50.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 200 ml Toluol gelöst und anschließend 15 ml Pyridin (0.20 mmol, 4.0 eq.) zugegeben. Dann wurden 75 ml Phosgen-Lsg. (20% in Toluol, 0.14 mmol, 2.8 eq.) innerhalb von 30 min. vorsichtig zugetropft. Danach wurde noch 1 h bei RT gerührt, der ausgefallene FS abfiltriert (Eluent: MTBE) und das Filtrat mittels Destillation unter Normaldruck (die Vorlage wurde mit 28%iger Ammoniak-Lsg. befüllt) eingengt. Der Rückstand wurde über wenig Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 6.23 g Produkt (41.5 mmol, 83%, $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3$, 150.131 g/mol) als weißer Feststoff erhalten, welcher ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.40 (s, 3H, CH_3), 7.00-7.02 (m, 1H, H_{Ar}), 7.06-7.07 (m, 1H, H_{Ar}), 7.11 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H_{Ar}).

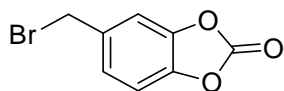
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 21.5 (CH_3), 109.8 (CH_{Ar}), 110.9 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 141.1 (C_{Ar}), 143.2 (C_{Ar}), 151.5 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (EI): m/z (%) = 150 (100, $[\text{M}]^+$), 105 (65, $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}]^+$), 94 (2), 78 (98), 74 (4).

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 150.0316; gefunden: 150.03247.

IR (Reinsubstanz): ν 1833 (s), 1640 (m), 1496 (m), 1434 (m), 1329 (m), 1264 (m), 1242 (m), 1149 (m), 1035 (m), 954 (s), 923 (m), 863 (w), 806 (m), 760 (m), 606 (m).

5-(Brommethyl)benzo-1,3-dioxol-2-on

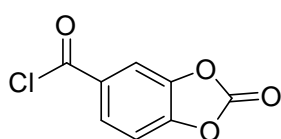


6.23 g 5-Methylbenzo-1,3-dioxol-2-on (41.5 mmol, 1.0 eq.) und 8.12 g NBS (45.6 mmol, 1.1 eq.) sowie 1.00 g Dibenzoylperoxid (4.10 mmol, 1.0 eq.) wurden in 120 ml DCE suspendiert und anschließend 8 h zum Sieden erhitzt. Dann wurde filtriert, mit kalter ges. NaHCO_3 -Lsg. (1 x 30 ml) und zweimal mit kaltem dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 9.38 g Produkt in 66%iger Reinheit zusammen mit dem Edukt (27.4 mmol, 66%, $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}_3$, 229.028 g/mol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.77 (s, 2H, CH_2), 7.38 (dd, 1H, $J = 1.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.45 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.59 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 33.8 (CH_2), 110.3 (CH_{Ar}), 111.1 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 142.9 (C_{Ar}), 150.9 ($\text{C}(\text{O})$).

2-Oxobenzo-1,3-dioxol-5-carbonylchlorid (49)



3.85 g 3,4-Dihydroxybenzoesäure (25.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 200 ml Toluol gelöst, 7.50 ml Pyridin (0.10 mmol, 4.0 eq.) wurden zugegeben und innerhalb von 30 min. 50 ml Phosgen-Lsg. (20% in Toluol, 0.10 mmol, 4.0 eq.) zugetropft. Es wurde 4 h bei RT gerührt, der

ausgefallene FS abfiltriert (Eluent: MTBE) und das Lösungsmittel unter Normaldruck über eine Destillationsbrücke auf 50 ml (die Vorlage wurde mit 28%iger Ammoniak-Lsg. befüllt) eingeeengt. Das restliche Lösungsmittel wurde am RV entfernt und 2.05 g Produkt (10.4 mmol, 41%, $\text{C}_8\text{H}_3\text{ClO}_4$, 198.560 g/mol) als hellbrauner Feststoff erhalten, welcher für die weiteren Umsetzungen rein genug war.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (*dd*, 1H, $J = 0.4$ Hz, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 8.03 (*dd*, 1H, $J = 0.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 8.14 (*dd*, 1H, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}).

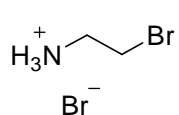
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 110.7 (CH_{Ar}), 113.1 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 143.3 (C_{Ar}), 148.0 (C_{Ar}), 149.9 ($\text{C}(\text{O})$), 166.6 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (EI): m/z (%) = 198 (60, $[\text{M}]^+$), 163 (100, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$), 135 (14), 119 (53), 91 (47), 79 (14).

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $\text{C}_8\text{H}_3\text{ClO}_4$ $[\text{M}]^+$: 197.9719; gefunden: 197.9689.

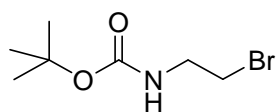
IR (Reinsubstanz): ν 3499 (w), 3114 (w), 1856 (s), 1836 (s), 1759 (s), 1484 (s), 1435 (s), 1352 (m), 1248 (s), 1135 (m), 1036 (m), 927 (s), 882 (m), 826 (s), 754 (s), 678 (s), 653 (s).

Aminobromethan-Hydrobromid

 6.00 g 2-Aminoethan-1-ol (98.0 mmol, 1.0 eq.) wurden zusammen mit 200 ml 40%iger HBr für 3 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde über eine Destillationsbrücke entfernt und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Es wurden 21.8 g Aminobromethan-Hydrobromid (98.0 mmol, 100%, $\text{C}_2\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}$, 204.892 g/mol) in quantitativer Ausbeute erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.43-3.54 (*m*, 2H, $\text{NH}_3^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$), 3.66-3.74 (*m*, 2H, $\text{NH}_3^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$), 4.79 (s, 3H, NH_3).

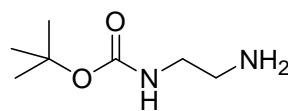
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 28.5 ($\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$), 41.6 ($\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$).

(2-Bromomethyl)tert-butylcarbamate (118)

5.12 g 2-Bromaminoethylamin-Hydrobromid (25.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 40 ml DCM gelöst, bevor vorsichtig 8.36 ml Triethylamin (60.0 mmol, 2.4 eq.) zugegeben und 5 min. bei RT gerührt wurde. Danach wurden in 220 ml DCM gelöste 6.55 g Boc₂O (30.0 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und der Ansatz 15 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg., ges. NaCl-Lsg. und dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 5.88 g Produkt (25.0 mmol, 100%, C₇H₁₄BrNO₂, 224.096 g/mol) erhalten, welches nach dem ¹H-NMR-Spektrum noch Wasser enthält.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (*br s*, 9H, C(CH₃)₃), 3.45 (*t*, 2H, *J* = 5.6 Hz, CH₂), 3.53 (*dd*, 2H, *J* = 5.2 Hz, *J* = 10.8 Hz, CH₂), 4.94 (*br s*, 1H, NH).

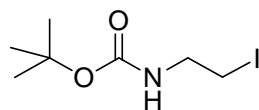
Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[431]

(2-Aminoethyl)tert-butylcarbamate (120)

21 ml 1,2-Diaminoethan (0.31 mol, 5.0 eq.) wurden in 500 ml CHCl₃ gelöst und mit einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt, bevor in 125 ml CHCl₃ gelöste 13.6 g Boc-Anhydrid (62.0 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 40 min. zugetropft wurden. Es wurde 15 h bei RT gerührt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit CHCl₃ gewaschen. Das Filtrat wurde am RV eingengt, der gelbe, ölige Rückstand in EtOAc aufgenommen und mit halbgesättigter NaCl-Lsg. (3 x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am RV entfernt und 5.81 g Produkt (36.0 mmol, 59%, C₇H₁₆N₂O₂, 160.214 g/mol) als farbloses Öl erhalten, das für die weiteren Umsetzungen rein genug war.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (*br s*, 2H, NH₂), 1.44 (*s*, 9H, C(CH₃)₃), 2.80 (*t*, 2H, *J* = 5.9 Hz, NH-CH₂-CH₂-NH₂) 3.18 (*dd*, 2H, *J* = 5.9 Hz, *J* = 11.7 Hz, NH-CH₂-CH₂-NH₂), 3.23 (*br s*, 1H, NH).

Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[432]

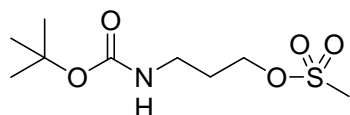
(2-Iodethyl)tert-butylcarbamate (123)

9.28 g Triphenylphosphin (35.4 mmol, 1.0 eq.) und 2.41 g Imidazol (35.4 mmol, 1.0 eq.) wurden in 180 ml abs. DCM unter Inertgasbedingungen gelöst. Es wurden 9.87 g Iod (38.9 mmol, 1.1 eq.) in 200 ml abs. DCM zugegeben und danach in 20 ml DCM gelöste 5.70 g 2-Hydroxyethyl-*tert*-butylcarbamate (35.4 mmol, 1.0 eq.) wurden langsam zugetropft. Es wurde 15 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (Et₂O) lieferte 4.31 g Produkt (15.9 mmol, 45%, C₇H₁₄INO₂, 271.096 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.23 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, HN-CH₂-CH₂-I), 3.44-3.50 (m, 2H, HN-CH₂-CH₂-I), 4.93 (s, 1H, NH).

Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[433]

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 6.0 (HN-CH₂-CH₂-I), 28.5 (CH₃), 43.1 (HN-CH₂-CH₂-I), 80.0 (C_{Ar}), 155.6 (C(O)).

(Methansulfonsäure)-3-tert-butoxycarbonylaminopropylester (120)

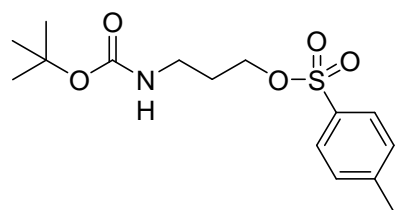
2.50 ml (3-Hydroxypropyl)-*tert*-butylcarbamate (2.60 g, 14.8 mmol, 1.0 eq.) wurden in 15 ml DCM gelöst und die Reaktionslösung mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. 2.30 ml Triethylamin (1.67 g, 16.5 mmol, 1.1 eq.) und in 12 ml DCM gelöste 1.28 g Methansulfonsäurechlorid (16.5 mmol, 1.1 eq.) wurden langsam in den Ansatz getropft und 12 h bei RT gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Die organische Phase wurde mit 1N KHSO₄-Lsg. (1 x 15 ml), dest. Wasser (2 x 20 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1 x 20 ml) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel am RV entfernt und die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (EtOAc/Isohexan 1:1) lieferte 1.88 g Produkt (7.42 mmol, 50%, C₉H₁₉NO₅S, 253.316 g/mol) als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.80 (*quin*, 2H, $J = 6.3$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 2.84 (s, 3H, CH_3), 3.13 (*t*, 2H, $J = 6.4$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.99 (*t*, 2H, $J = 6.1$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$).

Das amidische Proton ist im Spektrum nicht aufgelöst.

MS (EI): m/z (%) = 253 (34, $[\text{M}]^+$), 167 (7), 129 (80), 116 (46), 109 (23), 95 (32).

(Toluol-4-sulfonsäure)-3-*tert*-butoxycarbonylaminopropylester (121)



2.50 ml (3-Hydroxypropyl)carbamidsäure-*tert*-butylester (2.60 g, 14.8 mmol, 1.0 eq.) wurden in 15 ml DCM gelöst und die Reaktionslösung mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. 2.30 ml Triethylamin (1.67 g, 16.5 mmol,

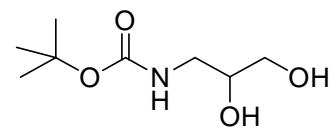
1.1 eq.) und in 25 ml DCM gelöste 3.24 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (16.5 mmol, 1.1 eq.) wurden langsam in den Ansatz getropft. Die Reaktionslösung wurde 17 h bei RT gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Die organische Phase wurde mit 1N KHSO_4 -Lsg. (1 x 15 ml), dest. Wasser (2 x 20 ml) sowie ges. NaCl -Lsg. (1 x 20 ml) gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel am RV abgezogen und die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (EtOAc /Isohexan 1:1) lieferte 1.50 g Produkt (4.55 mmol, 31%, $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$, 329.412 g/mol) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.82 (*p*, 2H, $J = 6.3$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 2.43 (s, 3H, CH_3), 3.13 (*t*, 2H, $J = 6.4$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.05 (*t*, 2H, $J = 6.1$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 7.33 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.76 (*m*, 2H, H_{Ar}).

Das amidische Proton ist im Spektrum nicht aufgelöst.

(2,3-Dihydroxypropyl)*tert*-butylcarbammat (98)

15.0 g 3-Amino-1,2-propandiol (0.16 mol, 1.0 eq.) und 42.2 g Boc_2O (0.19 mol, 1.2 eq.) wurden in 300 ml Wasser gelöst, mittels eines Eisbades auf 0 °C abgekühlt und 6.40 g NaOH (160 mmol, 1.0 eq.), gelöst in 100 ml Wasser, zugegeben. Es wurde 15 h



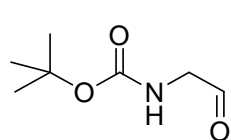
bei RT gerührt und zur Aufarbeitung mit 1N HCl auf $\text{pH} = 2$ angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden auf 200 ml eingeeengt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (1 x 40 ml) und ges. NaCl -Lsg. (1 x 40 ml) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am RV

entfernt. Es wurden 17.8 g Produkt (93.0 mmol, 58%, $C_8H_{17}NO_4$, 191.225 g/mol) in Form eines weißen Feststoffs erhalten, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$). 3.08-3.10 (m, 2H, 2 x OH), 3.10-3.31 (m, 2H, CH_2), 3.52-3.64 (m, 2H, CH_2), 3.71-3.77 (m, 1H, CH), 5.03 (s, 1H, NH).

Die gemessenen 1H -NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[434]

(2-Oxoethyl)*tert*-butylcarbamate (97)



5.00 g *tert*-Butyl-2,3-dihydroxypropylcarbamate (26.0 mmol, 1.0 eq.)

wurden zusammen mit 6.63 g $NaIO_4$ (31.0 mmol, 1.2 eq.) in 50 ml

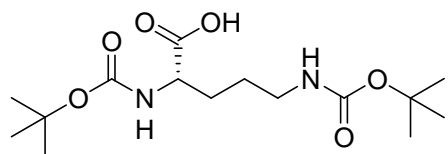
dest. Wasser 15 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die

wässrige Phase mit $CHCl_3$ (8 x 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Trocknen am HV wurden 2.93 g Produkt (ca. 50%ig, 9.19 mmol, 35%, $C_7H_{13}NO_3$, 159.183 g/mol) als weißer Feststoff erhalten, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 4.07 (d, 2H, $J = 4.9$ Hz, CH_2), 9.65 (s, 1H, $C(O)H$).

Die 1H -NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[434]

N_α, N_δ -Bis(*tert*-butylcarbamoyl)ornithin



Analog einer Vorschrift von Ewert *et al.* wurden

3.50 g (*L*)-Ornithin-Hydrochlorid (20.8 mmol, 1.0 eq.)

in 90 ml Wasser und 10 ml 4N NaOH-Lsg. gelöst. Es

wurde noch 10 ml 4N NaOH-Lösung innerhalb von 20 min. in den Ansatz überführt. 10.4 g Boc_2O (47.8 mmol, 2.3 eq.) wurden in 30 ml THF gelöst und innerhalb von 30 min. dem Reaktionsansatz zugefügt. Die entstehende farblose, klare Lösung wurde 2 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt, das zurückgebliebene viskose, farblose Öl in 50 ml EtOAc aufgenommen und mit 15 ml halbkonzentrierter HCl gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 50 ml) extrahiert,

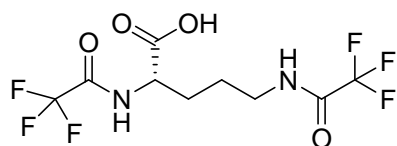
die vereinigten, organischen Phasen mit dest. Wasser (1 x 100 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und das Rohprodukt als farbloses, viskoses Öl erhalten, welches in wenig EtOAc gelöst und danach mit 200 ml Cyclohexan überschichtet wurde. Das Produkt fiel nach 1 d als weißer Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Cyclohexan gewaschen wurde. Es wurden 6.88 g Produkt (20.7 mmol, 99%, $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$, 332.393 g/mol) als weißer, pulveriger Feststoff erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41-1.87 (*m*, 22H, $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ und $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.12-3.19 (*m*, 2H, $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.35, 4.77, 5.22 (*br m*, 3H, $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ und 2 x NH).

Die gemessenen ^1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten überein.^[435]

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 26.9 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.8 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 39.9 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 52.9 ($\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.8 ($\text{C}(\text{O})$), 156.1 ($\text{C}(\text{O})$), 175.5 ($\text{C}(\text{O})$).

N_α, N_δ -Bis-trifluoracetyl-(*L*)-ornithin



Analog einer Vorschrift von Kalayda *et al.* wurden 4.00 g (*L*)-Ornithin-Hydrochlorid (23.7 mmol, 1.0 eq.) in 120 ml MeOH suspendiert, 6.67 ml Triethylamin (4.85 g, 47.5 mmol, 2.0 eq.) in einer Portion in die Suspension überführt und 15 min. bei RT gerührt. 7.05 ml Ethyltrifluoracetat (59.3 mmol, 2.5 eq.) wurden in drei Portionen (2 x 3.00 ml, 1 x 1.50 ml) innerhalb von einer 1 h in den Ansatz überführt und danach 2 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand in 110 ml 1N HCl gelöst. Die wässrig Phase wurde unter Normaldruck abdestilliert und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert und die organische Phase unter Vakuum eingengt. Das zurückbleibende farblose Öl wurde mit 100 ml 1N HCl versetzt, der ausfallende Feststoff abfiltriert und mit 1N HCl gewaschen. Es wurden 3.82 g Produkt (11.8 mmol, 50%, $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$, 324.177 g/mol) als weißer Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

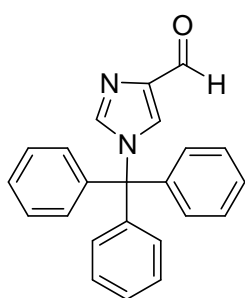
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_3): δ 1.60-1.68 (*m*, 2H, CH_2), 1.74-1.84 (*m*, 1H, CH_2), 1.93-2.02 (*m*, 1H, CH_2), 3.28-3.33 (*m*, 2H, CH_2 unter dem Signal des MeOH-d_3), 4.41-4.45 (*m*, 1H, CH).

Die amidischen Protonen und die OH-Gruppe der Carbonsäurefunktion sind im Spektrum nicht aufgelöst.

Die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[436]

9.11. Farnesyltransferase-Inhibitoren

1-Trityl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd (344)

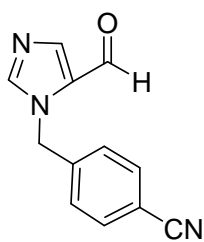


Analog einer Vorschrift von Glenn *et al.*^[437] wurden 3.00 g Imidazol-4(5)carbaldehyd (31.0 mmol, 1.0 eq.) unter Inertgasbedingungen in 30 ml abs. DMF gelöst und mit 8.70 ml Triethylamin (6.32 g, 62.0 mmol, 2.0 eq.) versetzt. In 30 ml DMF gelöste 8.70 g Triphenylmethylchlorid (31.0 mmol, 1.0 eq.) wurden langsam zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde in 300 ml dest. Wasser gegeben, wobei ein rosa Feststoff ausfiel, der abgetrennt und in EtOAc gelöst wurde. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am RV entfernt und 10.2 g 1-Trityl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd (30.2 mmol, 97%, C₂₃H₁₈N₂O, 338.402 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.11-7.13 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.40-7.45 (*m*, 10H, H_{Ar}), 7.65 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.79 (*s*, 1H, H_{Im}), 9.72 (*s*, 1H, C(O)H).

Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[437]

4-(5-Formylimidazol-1-ylmethyl)benzonitril (346)



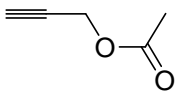
Unter Inertgasbedingungen wurden 4.00 g 1-Trityl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd (11.8 mmol, 1.0 eq.) in 40 ml Acetonitril gelöst. In 25 ml Acetonitril gelöste 2.32 g 4-Brommethylbenzonitril (11.8 mmol, 1.0 eq) wurden langsam zugegeben und dann 20 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der verbleibende beige Feststoff in ca. 250 ml Aceton suspendiert. Die Suspension wurde 20 min. bei RT gerührt und der ungelöste Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mehrmals mit DCM gewaschen und nach dem Trocknen am HV 1.97 g 4-(5-Formylimidazol-1-ylmethyl)benzonitril (9.36 mmol, 79%, C₁₂H₉N₃O, 211.219 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.58 (*s*, 2H, CH₂), 7.26-7.30 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.65-7.70 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.78 (*s*, 1H, H_{Im}), 8.50 (*s*, 1H, H_{Im}), 9.73 (*s*, 1H, C(O)H).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 5.61 (s, 2H, CH_2), 7.30-7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.81-7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.90 (s, 1H, H_{Im}), 8.30 (s, 1H, H_{Im}), 9.70 (s, 1H, H_{Im}).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den literaturbekannten überein.^[438]

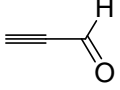
Essigsäureprop-2-inylester

 7.46 g Prop-2-in-1-ol (0.13 mol, 1.0 eq.) sowie 30 ml Triethylamin (22.0 g, 0.16 mmol, 1.2 eq.) wurden in 200 ml DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden langsam 20.4 g Essigsäureanhydrid (0.20 mol, 1.5 eq.) zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde einmal mit 5%iger NaOH-Lsg., dreimal mit 10%iger HCl und einmal mit dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 10.4 g Produkt (0.11 mol, 82%, $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$, 98.099 g/mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.48 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, CH), 4.66 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH_2).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[439]

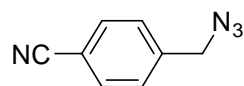
Propargylaldehyd (347)

 Analog einer Vorschrift von Shirota *et al.*^[440] wurde eine Lösung von 30.0 g Cr(IV)O_3 (0.30 mol, 1.0 eq.) in einer dest. Wasser/ H_2SO_4 -Mischung (60 ml Wasser und 20 ml konz. H_2SO_4) innerhalb einer Stunde zu einer eisgekühlten Lösung aus 18.0 g Propargylalkohol (0.32 mmol, 1.07 eq.) in 50 ml Ethylmethylketon gegeben. Der Ansatz wurde 4 h bei RT gerührt und zur Aufarbeitung 15 ml dest. Wasser zugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert. Die bei Normaldruck zwischen 40 und 70 °C siedende Fraktion wurde aufgefangen und danach das Produkt zwischen 50 und 60 °C zusammen mit 2-Butanon erhalten. Es wurden 1.39 g Propargylaldehyd (25.0 mmol, 8%, $\text{C}_3\text{H}_2\text{O}$, 54.074 g/mol) als 25%ige Lösung in 2-Butanon erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.48 (s, 1H, CH), 9.21 (s, 1H, C(O)H).

Die $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[440]

4-(Azidomethyl)benzonitril (348)

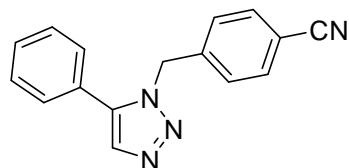


715 mg Natriumazid (11.0 mmol, 1.1 eq.) wurden in 20 ml DMSO über Nacht gerührt. Zu dem Ansatz wurden 1.96 g 4-(Brommethyl)benzonitril (10.0 mmol, 1.0 eq.) gegeben und 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser erwärmte sich die Lösung und wurde weitere 30 min. bis zum Abkühlen gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (2 x 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit dest. Wasser und danach mit ges. NaCl-Lsg. (1 x 20 ml) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei einer Wasserbadtemperatur von 30 °C am RV entfernt, wodurch 1.59 g Produkt (10.0 mmol, 99%, $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4$, 158.160 g/mol) in Form eines klaren Öls erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.45 (s, 2H, CH_2), 7.43-7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 7.68-7.69 (m, 2H, H_{Ar}).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[441]

4-(5-Phenyl-(1,2,3-triazol-1-yl)methyl)benzonitril (351)

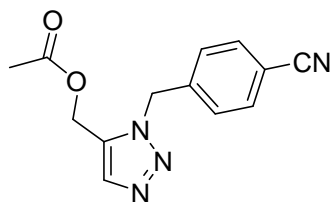


316 mg 4-(Azidomethyl)benzonitril (2.00 mmol, 1.0 eq.), 0.44 ml Phenylacetylen (4.00 mmol, 2.0 eq.) und 16 mg des Katalysators $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ (0.02 mmol, 1.00 mol%) wurden in 20 ml THF gelöst und 15 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und das Rohprodukt mittels FC (MTBE/Pentan 1:1) gereinigt. Es wurden 473 mg Produkt (1.31 mmol, 66%, $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4$, 260.293 g/mol) in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.60 (s, 2H, CH_2), 7.16 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H_{Tri}), 7.20-7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40-7.46 (m, 3H, H_{Ar}), 7.55-7.57 (m, 3H, H_{Ar}), 7.75 (s, 1H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 51.2 (CH_2), 112.2 (C_{Ar}), 118.2 (CN), 126.4 (C_{Ar}), 127.8 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127.8 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 129.8 (CH_{Ar}), 132.6 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 133.4 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 138.2 (C_{Ar}), 140.5 (C_{Ar}).

(3-(4-Cyanbenzyl)-3*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methylacetat (352)



316 mg 4-(Azidomethyl)benzonitril (2.00 mmol, 1.0 eq.) und 392 mg Essigsäureprop-2-ynylester (4.00 mmol, 2.0 eq.) wurden mit 16 mg $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}$ (0.02 mmol, 1.00 mol%) in 20 ml THF gelöst und 15 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Pentan/MTBE 4:1, $R_f(\text{Pentan/MTBE 4:1}) = 0.29$) gereinigt. Es wurden 207 mg Produkt (0.80 mmol, 40%, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$, 256.260 g/mol) als hellbrauner Feststoff erhalten.

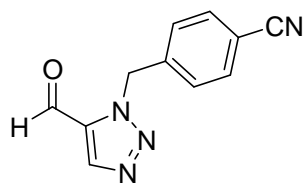
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.91 (s, 3H, CH_3), 5.05 (s, 2H, Tri- CH_2 -Ar), 5.68 (s, 2H, O- CH_2 -Tri), 7.25-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.70 (s, 1H, H_{Tri}).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 20.3 (CH_3), 51.4 (CH_2), 53.1 (CH_2), 112.6 (C_{Ar}), 118.0 (CN), 127.8 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 131.9 (C_{Ar}), 132.7 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 135.5 (CH_{Ar}), 139.9 (C_{Ar}), 169.9 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (EI): m/z (%) = 256 (21, $[\text{M}]^+$), 213 (10), 196 (100), 186 (88), 168 (70), 157 (26), 141 (30), 129 (36), 116 (81), 89 (23).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_4$ $[\text{M}]^+$: 256.0960; gefunden: 256.0960.

IR (Reinsubstanz): ν 2670 (w), 2229 (w), 1741 (s), 1438 (w), 1416 (w), 1381 (m), 1362 (m), 1297 (w), 1216 (s), 1125 (w), 1098 (w), 1027 (m), 964 (m), 925 (w), 859 (m), 829 (m), 790 (m), 771 (s), 696 (w), 655 (w), 615 (w), 600 (s), 505 (w), 422 (w).

4-((5-Formyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)benzonitril (350)

1.39 g 4-(Azidomethyl)benzonitril (8.80 mmol, 1.0 eq.) und 950 mg Propargylaldehyd (17.6 mmol, 2.0 eq.) wurden zusammen mit 70 mg $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}$ (0.09 mmol, 1.00 mol%) in 95 ml THF gelöst und 72 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Pentan/MTBE 4:1) gereinigt. Es wurden 720 mg Produkt (3.39 mmol, 39%, $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$, 212.207 g/mol) als orange-brauner Feststoff erhalten.

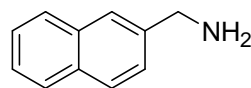
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.67 (s, 2H, CH_2), 7.38-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.68-7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 8.09 (s, 1H, H_{Ar}), 10.14 (s, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 53.8 (CH_2), 113.4 (C_{Ar}), 117.8 (CN), 125.3 (CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 133.1 (2 x CH_{Ar}), 138.5 (C_{Ar}), 148.3 (C_{Ar}), 184.8 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (EI): m/z (%) = 242 (48, $[\text{M}]^+$), 183 (100, $[4-([1,2,3]\text{Triazol-1-ylmethyl-benzonitril})+\text{H}]^+$), 155 (83), 129 (47), 116 (84), 102 (15), 89 (46).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ON}_4$ $[\text{M}]^+$: 212.0698; gefunden: 212.0688.

IR (Reinsubstanz): ν 3103 (m), 3046 (w), 2847 (w), 2233 (m), 1699 (m), 1534 (m), 1237 (m), 1163 (m), 1048 (s), 1021 (w), 867 (w), 828 (s), 763 (w), 681 (m), 555 (s).

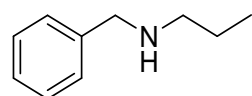
(2-Naphthyl)methanamin (367)

Analog einer Vorschrift von Dahn *et al.*^[442] wurde 1.00 g 2-Naphthylcarbonitril (6.53 mmol, 1.0 eq.) in EtOH gelöst. Nach Zugabe einer Spatelspitze 10% Pd/C wurde der Ansatz 3 d bei RT unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan 1:1 \rightarrow MTBE/MeOH/ NH_3 3:7:1) wurden 646 mg 1-(2-Naphthyl)methanamin (4.11 mmol, 63%, $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}$, 157.212 g/mol) als hellbeiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (s, 2H, NH₂), 4.04 (s, 2H, CH₂), 7.43-7.50 (*m*, 3H, H_{Naph}), 7.75 (s, 1H, H_{Naph}), 7.82-7.84 (*m*, 3H, H_{Naph}).

Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten überein.^[442]

Benzylpropylamin (408)

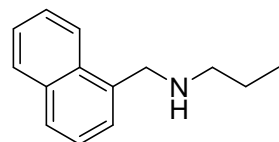


Gemäß AAV9 aus 47 ml *n*-Propylamin (33.6 g, 0.57 mol, 8.0 eq.), 8.43 ml Benzylbromid (12.1 g, 71.0 mmol, 1.0 eq.) und 11.8 g K₂CO₃ (85.0 mmol, 1.2 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels Destillation unter HV (9.8×10^{-2} mbar, 100-115°C) gereinigt und 7.41 g Benzylpropylamin (50.0 mmol, 70%, C₁₀H₁₅N, 149.233 g/mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, HN-CH₂-CH₂-CH₃), 1.20 (*br s*, 1H, NH), 1.48 (*sext*, 2H, *J* = 7.3 Hz, HN-CH₂-CH₂-CH₃), 2.55 (*t*, 2H, *J* = 7.2 Hz, HN-CH₂-CH₂-CH₃), 3.74 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.17-7.22 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.24-7.30 (*m*, 4H, H_{Ar}).

Die gemessenen ¹H-NMR-Daten stimmen mit den literaturbekannten überein.^[443]

N-(Naphthalin-1-ylmethyl)propanamin (411)

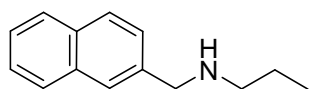


Gemäß AAV9 aus 15 ml Propylamin (10.7 g, 0.18 mol, 8.0 eq.), 4.01 g 1-Chlormethylnaphthalin (22.7 mmol, 1.0 eq.), gelöst in 10 ml Toluol, und 3.76 g K₂CO₃ (27.2 mmol, 1.2 eq.) hergestellt. Das Toluol sowie überschüssiges Amin wurden unter Normaldruck abdestilliert und der Rückstand anschließend im HV fraktionierend destilliert (5.6×10^{-1} mbar, 142 °C). Es wurden 3.48 g *N*-(1-methylnaphthyl)propylamin (17.5 mmol, 77%, C₁₄H₁₇N, 199.292 g/mol) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 1.57-1.65 (*m*, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 2.73-2.76 (*m*, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 4.26 (s, 2H, CH₂-Naph), 7.44-7.58 (*m*, 3H, H_{Naph}), 7.79 (*d*, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{Naph}), 7.88-7.90 (*m*, 2H, H_{Naph}), 8.15 (*d*, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{Naph}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 11.8 (NH-CH₂-CH₂-CH₃), 23.2 (NH-CH₂-CH₂-CH₃), 51.6 (NH-CH₂-CH₂-CH₃), 51.9 (CH₂-Naph), 123.6 (CH_{Naph}), 125.4 (CH_{Naph}), 125.5 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.0 (CH_{Naph}), 127.6 (CH_{Naph}), 128.7 (CH_{Naph}), 131.8 (C_{Naph}), 133.8 (C_{Naph}), 136.2 (C_{Naph}).

***N*-(Naphthalin-2-ylmethyl)propanamin (412)**



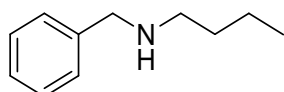
Die Verbindung wurde gemäß AAV9 aus 20 ml Propylamin (14.3 g, 0.24 mol, 8.0 eq.), in 20 ml Toluol gelösten 6.38 g 2-Brommethyl-naphthalin (30.2 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 5.02 g K₂CO₃ (36.3 mmol, 1.2 eq.) hergestellt. Das Toluol sowie überschüssiges Amin wurden unter Normaldruck abdestilliert. Anschließend wurde im HV fraktioniert destilliert (9 x 10⁻³ mbar, 90-105 °C) und 5.15 g *N*-(Naphthalin-2-ylmethyl)propanamin (25.9 mmol, 85%, C₁₄H₁₇N, 199.292 g/mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 1.51-1.64 (*m*, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 2.60-2.71 (*m*, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 3.97 (*s*, 2H, CH₂-Naph), 7.44-7.51 (*m*, 3H, H_{Naph}), 7.78 (*s*, 1H, H_{Naph}), 7.82-7.85 (*m*, 3H, H_{Naph}).

Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten überein.^[444]

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.7 (NH-CH₂-CH₂-CH₃), 23.1 (NH-CH₂-CH₂-CH₃), 51.3 (NH-CH₂-CH₂-CH₃), 54.0 (CH₂-Naph), 125.4 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.3 (CH_{Naph}), 126.5 (CH_{Naph}), 127.6 (CH_{Naph}), 127.7 (CH_{Naph}), 127.9 (CH_{Naph}), 132.5 (C_{Naph}), 133.4 (C_{Naph}), 138.2 (C_{Naph}).

Benzylbutylamin (409)

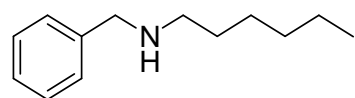


Die Verbindung wurde gemäß AAV9 aus 30 ml Butylamin (22.2 g, 0.30 mol, 8.0 eq.) und 6.29 g K₂CO₃ (45.5 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 4.51 ml Benzylbromid (6.49 g, 37.9 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Destillation unter HV (9.8 x 10⁻² mbar, 83-85 °C) gereinigt. Es wurden 3.81 g *N*-Benzylbutylamin (23.3 mmol, 62%, C₁₁H₁₇N, 163.259 g/mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (*t*, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.36 (*qd*, 2H, $J = 7.3$ Hz, $J = 14.5$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.50 (*ddd*, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 8.6$ Hz, $J = 14.6$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.63 (*m*, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.79 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.26-7.31 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.32-7.33 (*m*, 4H, H_{Ar}).

Die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[445]

Benzylhexylamin (410)

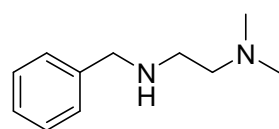


Die Verbindung wurde gemäß AAV9 aus 75 ml Hexylamin (57.5 g, 0.57 mol, 8.0 eq.), 11.8 g K_2CO_3 (85.0 mmol, 1.2 eq.) und 8.43 ml Benzylbromid (12.1 g, 71.0 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels Destillation unter HV (4.3×10^{-1} mbar, 150-160 °C) gereinigt. Es wurden 9.25 g Benzylhexylamin (48.0 mmol, 68%, $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}$, 191.313 g/mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.81-0.85 (*m*, 3H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.15-1.31 (*m*, 6H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.40-1.50 (*m*, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.57 (*t*, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.73 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.17-7.22 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.23-7.30 (*m*, 4H, H_{Ar}).

Die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[446]

N-Benzyl-*N*',*N*'-dimethylethan-1,2-diamin (419)

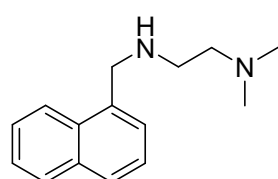


20.5 g *N*',*N*'-Dimethyl-1-chlorethan-2-amin-Hydrochlorid (0.14 mol, 1.0 eq.) wurden zusammen mit 46 ml Benzylamin (0.42 mol, 3.0 eq.) in 100 ml Toluol suspendiert und 2 h bei 100 °C gerührt. Der Ansatz wurde mit 6N NaOH-Lsg. auf pH = 8 gebracht und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und unter Vakuum (20 mbar) das Benzylamin (91 °C) abdestilliert. Danach wurde im HV (Sdp. bei 0.81 mbar = 101 °C) fraktionierend destilliert. Es wurden 8.77 g *N*-Benzyl-*N*',*N*'-dimethylethan-1,2-diamin (49.2 mmol, 35%, $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}$, 178.274 g/mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.19 (s, 6H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 2.42 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 2.69 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 3.81 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.21-7.32 (m, 5H, H_{Ar}).

Die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[447]

***N,N*-Dimethyl-*N'*-(naphthalin-1-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (421)**

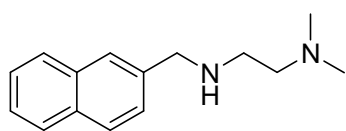


Die Verbindung wurde gemäß AAV9 aus 20 ml *N,N'*-Dimethylethan-1,2-diamin (16.1 g, 0.18 mmol, 8.0 eq.), 4.04 g 1-Chlormethylnaphthalin (22.9 mmol, 1.0 eq.), gelöst in 10 ml Toluol, und 3.80 g K_2CO_3 (27.5 mmol, 1.2 eq.) erhalten. Das Toluol sowie das überschüssige Amin wurden unter Normaldruck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch fraktionierende Destillation unter Hochvakuum (6.0×10^{-3} mbar, 110-120 °C) gereinigt und 1.68 g Produkt (7.36 mmol, 32%, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}$, 228.333 g/mol) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.31 (s, 6H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 2.54 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 2.72 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 3.83 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Naph}$), 7.41-7.42 (m, 2H, H_{Naph}), 7.47-7.56 (m, 2H, H_{Naph}), 7.78-7.87 (m, 2H, H_{Naph}), 8.27 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{Naph}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 45.8 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 47.4 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 51.7 ($\text{CH}_2\text{-Naph}$), 59.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 124.6 (CH_{Naph}), 125.2 (CH_{Naph}), 125.7 (CH_{Naph}), 126.1 (CH_{Naph}), 127.5 (CH_{Naph}), 128.1 (CH_{Naph}), 128.5 (CH_{Naph}), 132.7 (C_{Naph}), 133.9 (C_{Naph}), 134.9 (C_{Naph}).

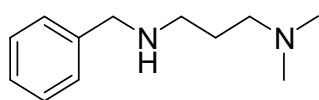
MS (EI): m/z (%) = 228 (7, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 185 (93, $[\text{Ethylnaphthalin-1-ylmethylamin}]^+$), 184 (38, $[\text{Ethylnaphthalin-1-ylmethyl-amin-H}]^+$), 142 (48, $[\text{1-Methylnaphthalin}]^+$), 141 (100, $[\text{1-Methylnaphthalin-H}]^+$), 58 (51, $[\text{Trimethylamin-H}]^+$).

***N,N*-Dimethyl-*N'*-(naphthalin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (422)**

Das Amin **422** wurde gemäß AAV9 aus 20 ml *N,N'*-Dimethylethan-1,2-diamin (16.1 g, 0.18 mol, 8.0 eq.) unter Zugabe von 3.80 g K_2CO_3 (27.5 mmol, 1.2 eq.) und in 15 ml Toluol gelöstem 5.06 g 2-Brommethylnaphthalin (22.9 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Das Toluol und überschüssiges Amin wurden unter Normaldruck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch fraktionierende Destillation unter Hochvakuum (6.0×10^{-3} mbar, 100 °C) gereinigt und 2.31 g Produkt (10.1 mmol, 44%, $C_{15}H_{20}N$, 228.333 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.20 (s, 6H, $NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$), 2.44 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, $NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$), 2.72 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, $NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$), 3.97 (s, 2H, CH_2-Naph), 7.41-7.48 (m, 3H, H_{Naph}), 7.76 (br s, 1H, H_{Naph}), 7.79-7.82 (m, 3H, H_{Naph}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 45.4 ($NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$), 46.5 ($NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$), 54.0 (CH_2-Naph), 58.9 ($NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$), 125.3 (CH_{Naph}), 125.8 (CH_{Naph}), 126.3 (CH_{Naph}), 126.5 (CH_{Naph}), 127.5 (CH_{Naph}), 127.6 (CH_{Naph}), 127.9 (CH_{Naph}), 132.5 (C_{Naph}), 133.3 (C_{Naph}), 137.8 (C_{Naph}).

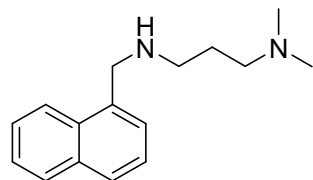
***N*-Benzyl-*N',N'*-dimethylpropylen-1,3-diamin (420)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV9 aus 30 ml *N,N*-Dimethylpropan-1,3-diamin (24.4 g, 0.24 mol, 8.0 eq.) und 4.94 g K_2CO_3 (35.8 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 3.54 ml Benzylbromid (5.10 g, 29.8 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde durch fraktionierende Destillation unter HV (5.5×10^{-1} mbar, 90-100 °C) gereinigt. Es wurden 1.14 g *N*-Benzyl-*N',N'*-dimethylpropylen-1,3-diamin (5.92 mmol, 20%, $C_{12}H_{20}N_2$, 192.301 g/mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.66 (m, 2H, $HN-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$), 2.19 (s, 6H, $HN-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$), 2.29 (m, 2H, $HN-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$), 2.65 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, $HN-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$), 3.77 (s, 2H, CH_2-Ph), 7.21-7.33 (m, 5H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 28.0 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 45.5 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 47.8 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 54.0 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 57.9 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 126.8 (CH_{Ar}), 128.0 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 140.4 (C_{Ar}).

***N,N*-Dimethyl-*N'*-(naphthalin-1-ylmethyl)propan-1,3-diamin (423)**



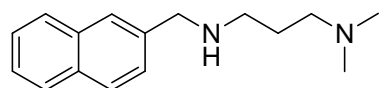
Die Verbindung wurde gemäß AAV9 aus 15 ml *N,N*-Dimethylpropan-1,3-diamin (12.2 g, 0.12 mol, 8.0 eq.), in 15 ml Toluol gelöst 2.63 g 1-Chlormethylnaphthalin (14.9 mmol, 1.0 eq.) und 2.47 g K_2CO_3 (17.8 mmol, 1.2 eq.) hergestellt.

Das Toluol sowie überschüssiges Amin wurden unter Normaldruck abdestilliert. Anschließend wurde im Hochvakuum fraktioniert destilliert (6×10^{-3} mbar, 95-100 °C). Es wurden 904 mg Produkt (3.73 mmol, 25%, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 242.359 g/mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.67-1.74 (*m*, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 2.19 (*s*, 6H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 2.29-2.33 (*m*, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 2.77 (*t*, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 4.22 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Naph}$), 5.12 (*s*, 1H, NH), 7.40-7.55 (*m*, 4H, H_{Naph}), 7.76-7.88 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.85-7.88 (*m*, 1H, H_{Naph}), 8.09-8.14 (*m*, 1H, H_{Naph}).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.9 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 45.5 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 48.4 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 51.6 ($\text{CH}_2\text{-Naph}$), 57.9 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 123.5 (CH_{Naph}), 125.3 (CH_{Naph}), 125.5 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.0 (CH_{Naph}), 127.6 (CH_{Naph}), 128.7 (CH_{Naph}), 131.7 (C_{Naph}), 133.8 (C_{Naph}), 135.9 (C_{Naph}).

***N,N*-Dimethyl-*N'*-(naphthalin-2-yl-methyl)propan-1,3-diamin (424)**

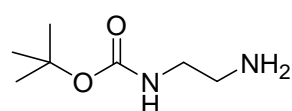


Die Verbindung wurde gemäß AAV9 aus 15 ml *N,N*-Dimethylpropan-1,3-diamin (12.2 g, 0.12 mol, 8.0 eq.), in 15 ml Toluol gelöst 3.29 g 2-Brommethylnaphthalin (14.9 mmol, 1.0 eq.) und 2.47 g K_2CO_3 (17.9 mmol, 1.2 eq.) hergestellt. Das Toluol sowie überschüssiges Amin wurden unter Normaldruck abdestilliert. Anschließend wurde im HV fraktionierend destilliert (6.00×10^{-3} mbar, 100-110 °C) und 1.18 g Produkt (4.86 mmol, 33%, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 242.359 g/mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.67-1.74 (*m*, 2H, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 2.22 (*s*, 6H, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 2.30-2.34 (*m*, 2H, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 2.71 (*t*, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 3.95 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Naph}$), 7.42-7.49 (*m*, 3H, H_{Naph}), 7.75 (*s*, 1H, H_{Naph}), 7.81-7.83 (*m*, 3H, H_{Naph}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 28.1 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 45.5 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 47.9 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 54.1 ($\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$), 58.0 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 125.5 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.3 (CH_{Naph}), 126.5 (CH_{Naph}), 127.6 (CH_{Naph}), 127.7 (CH_{Naph}), 127.9 (CH_{Naph}), 132.6 (C_{Naph}), 133.4 (C_{Naph}), 137.9 (C_{Naph}).

(2-Aminoethyl)*tert*-butylcarbamate (83)

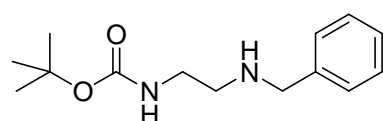


21 ml Ethan-1,2-diamin (0.31 mol, 5.0 eq.) wurden in 500 ml CHCl_3 gelöst und mit einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt, bevor in 125 ml CHCl_3 gelöste 13.6 g Boc-Anhydrid (62.0 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 40 min. zugetropft wurden. Es wurde 15 h bei RT gerührt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit CHCl_3 gewaschen. Das Filtrat wurde am RV eingengt, der gelbe, ölige Rückstand in EtOAc aufgenommen und mit halbgesättigter NaCl-Lsg. (3 x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 5.81 g Produkt (36.0 mmol, 59%, $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, 160.214 g/mol) als farbloses Öl erhalten, das für die weiteren Umsetzungen rein genug war.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (*br s*, 2H, NH_2), 1.44 (*s*, 9H, $\text{C(CH}_3)_3$), 2.80 (*t*, 2H, $J = 5.9$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 3.18 (*dd*, 2H, $J = 5.9$ Hz, $J = 11.7$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 3.23 (*br s*, 1H, NH).

Die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[403]

(2-Benzylaminoethyl)*tert*-butylcarbamate (86)



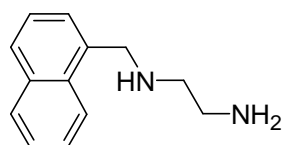
Zu einer Lösung von 2.40 g *N*-(*tert*-Butyl)-2-aminoethylcarbamate (15.0 mmol, 1.0 eq.) in 80 ml DCE wurden 1.60 ml Benzaldehyd (1.68 g, 15.0 mmol, 1.0 eq.), 1.70 ml Essigsäure (1.77 g, 30.0 mmol, 2.0 eq.) und etwas Molsieb (4 Å) gegeben. Der Ansatz wurde 1 h bei RT gerührt, bevor 4.45 g NaBH(OAc)_3 (21.0 mmol, 1.4 eq.)

zugefügt und weitere 4 d bei RT gerührt wurde. Der Ansatz wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. auf pH = 7-8 gebracht, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0.5N HCl extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden in der Kälte mit 1N NaOH-Lsg. alkalisch gemacht und danach mit DCM (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/ NEt_3 100:7:1) wurden 1.34 g Produkt (5.35 mmol, 36%, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 250.337 g/mol) in Form eines gelben, viskosen Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.65 (s, 1H, NH), 2.74 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz, Boc-NH- CH_2 - CH_2 -NH), 3.21-3.25 (m, 2H, Boc-NH- CH_2 - CH_2 -NH), 3.78 (s, 2H, CH_2 -Ph), 4.97 (s, 1H, Boc-NH- CH_2 - CH_2 -NH), 7.23-7.33 (m, 5H, H_{Ar}).

Die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[448]

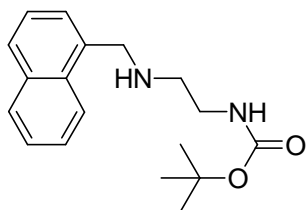
***N*-(Naphthalin-1-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (415)**



Analog einer Vorschrift von Goto *et. al.*^[449] wurden zu 7.57 ml Ethan-1,2-diamin (6.80 g, 0.11 mol, 10.0 eq.) 2.00 g 1-Chlormethylnaphthalin (11.3 mmol, 1.0 eq.), gelöst in 5.00 ml Toluol, getropft. Danach wurde der Ansatz 1 h bei 120 °C gerührt. Das Toluol sowie überschüssiges Ethylendiamin wurden unter Normaldruck abdestilliert. Das milchig gelbe, ölige Rohprodukt wurde mit wenig EtOH versetzt und für 3 d bei 4 °C gelagert. Die ausgefallenen, gelben Kristalle wurden abfiltriert und mit wenig, kaltem EtOH gewaschen. Es wurden 201 mg Produkt (1.00 mmol, 8%, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$, 200.279 g/mol) als hellgelber, kristalliner Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 3.03 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, NH- CH_2 - CH_2 -NH $_2$), 3.14 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, NH- CH_2 - CH_2 -NH $_2$), 4.28 (s, 2H, CH_2 -Naph), 7.54-7.59 (m, 2H, H_{Naph}), 7.63-7.69 (m, 2H, H_{Naph}), 7.95 (dd, 1H, $J = 1.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz, H_{Naph}), 8.01-8.03 (m, 1H, H_{Naph}), 8.12-8.13 (m, 1H, H_{Naph}).

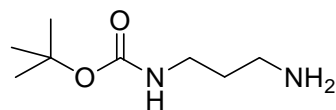
Die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[449]

(2-((Naphthalin-1-ylmethyl)-amino)ethyl)*N*-*tert*-butylcarbamat (416)

201 mg *N*-(Naphthalin-1-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (0.85 mmol, 1.0 eq.) wurden in 10 ml THF suspendiert. 41 mg NaOH (1.02 mmol, 1.2 eq.) wurden in 3.00 ml dest. Wasser gelöst und langsam in den Ansatz getropft. Es wurde so lange bei RT (ca. 10 min.) gerührt, bis ein weißer Niederschlag ausfiel. Danach wurden 278 mg Boc₂O (1.28 mmol, 1.5 eq.) in 5.00 ml THF gelöst und in den Ansatz gegeben. Nach 18 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung mit 30 ml dest. Wasser versetzt und mit DCM (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1N HCl sowie ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und danach über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV wurde das Rohprodukt unter Vakuum getrocknet und 411 mg Produkt (1.36 mmol, 98%, C₁₈H₂₄N₂O₂, 300.395 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.85 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz, NH-CH₂-CH₂-NH-Boc), 3.25-3.28 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-NH-Boc), 4.23 (s, 2H, NH-CH₂-Naph), 5.00 (br s, 1H, NH-CH₂-Naph), 7.40-7.56 (m, 4H, H_{Naph}), 7.77-7.79 (m, 1H, H_{Naph}), 7.86-7.89 (m, 1H, H_{Naph}), 8.10 (m, 1H, H_{Naph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.4 (C(CH₃)₃), 40.3 (CH₂), 48.9 (CH₂), 51.3 (CH₂-Naph), 79.1 (C(CH₃)₃), 123.5 (CH_{Naph}), 125.3 (CH_{Naph}), 125.6 (CH_{Naph}), 126.1 (2 x CH_{Naph}), 127.8 (CH_{Naph}), 128.7 (CH_{Naph}), 131.7 (C_{Naph}), 133.9 (C_{Naph}), 135.7 (C_{Naph}), 156.1 (C(O)).

***N*-(3-Aminopropyl)*tert*-butylcarbamat (84)**

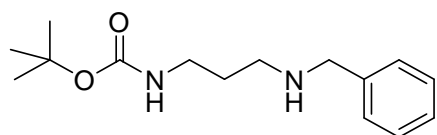
18.5 g Propan-1,3-diamin (0.25 mol, 5.0 eq.) wurden in 500 ml CHCl₃ gelöst. Der Ansatz wurde mit einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt, bevor in 100 ml CHCl₃ gelöste 10.9 g Boc₂O (0.05 mol, 1.0 eq.) innerhalb von 2 h zugetropft wurden. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 24 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig CHCl₃ gewaschen. Das Filtrat wurde anschließend am RV vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in EtOAc aufgenommen und mit halbgesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 6.10 g Produkt (0.04 mmol, 70%,

$C_8H_{18}N_2O_2$, 174.241 g/mol) in Form eines gelben Öls erhalten, das für weitere Umsetzungen rein genug war.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (*br s*, 2H, NH_2), 1.43 (*s*, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.60 (*quin*, 2H, $J = 6.6$ Hz, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$), 2.74-2.78 (*m*, 2H, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$), 3.18-3.22 (*m*, 2H, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$), 4.94 (*br s*, 1H, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$).

Die gemessenen 1H -NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[450]

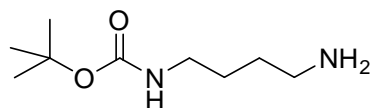
***N*-(3-Benzylaminopropyl)*tert*-butylcarbamate (87)**



Zu einer Lösung von 2.69 g *N*-(3-Aminopropyl)*tert*-butylcarbamate (15.0 mmol, 1.0 eq.) in 80 ml DCE wurden 1.53 ml Benzaldehyd (1.60 g, 15.0 mmol, 1.0 eq.), 1.70 ml Essigsäure (1.77 g, 30.0 mmol, 2.0 eq.) und ein Spatel Molsieb (4 Å) gegeben. Es wurde 1 h bei RT gerührt, 6.36 g $NaBH(OAc)_3$ (30.0 mmol, 2.0 eq.) zugefügt und weitere 4 d bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit 1N NaOH-Lsg. alkalisch (pH = 9) gemacht und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit 0.5N HCl extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden in der Kälte mit 1N NaOH-Lsg. auf pH = 8-9 eingestellt und danach dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/ NEt_3 100:7:1) wurden 2.09 g Produkt (7.92 mmol, 53%, $C_{15}H_{24}N_2O_2$, 264.363 g/mol) in Form eines gelben Öls erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.44 (*s*, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.67 (*quin*, 2H, $J = 6.4$ Hz, $Boc-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH$), 2.71 (*t*, 2H, $J = 6.4$ Hz, $Boc-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH$), 3.20-3.24 (*m*, 2H, $Boc-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH$), 3.77 (*m*, 2H, CH_2-Ph), 5.33 (*br s*, 1H, $Boc-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH$), 7.22-7.36 (*m*, 5H, H_{Ar}).

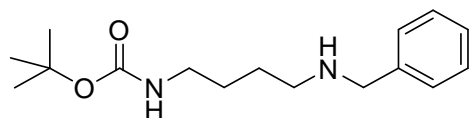
Die 1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[451]

(4-Aminobutyl)tert-butylcarbamat (85)

16.7 g Butan-1,4-diamin (0.19 mol, 5.0 eq.) wurden in 400 ml CHCl_3 gelöst und mit einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt. 8.25 g Boc_2O (38.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 100 ml CHCl_3 gelöst und innerhalb von 2 h in die Reaktionslösung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 12 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig CHCl_3 gewaschen. Das Filtrat wurde danach am RV eingengt, der Rückstand in EtOAc aufgenommen und mit halbgesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 7.10 g Produkt (37.0 mmol, 97%, $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, 188.267 g/mol) in Form eines gelben Öls erhalten, das für die weiteren Umsetzungen rein genug war.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (*br s*, 2H, NH_2), 1.42 (*s*, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.44-1.58 (*m*, 4H, $\text{Boc-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 2.69 (*m*, 2H, $J = 6.7$ Hz, $\text{Boc-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 3.09-3.12 (*m*, 2H, $\text{Boc-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 4.67 (*br s*, 2H, $\text{Boc-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$).

Die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[452]

***N*-(4-Benzylaminobutyl)tert-butylcarbamat (88)**

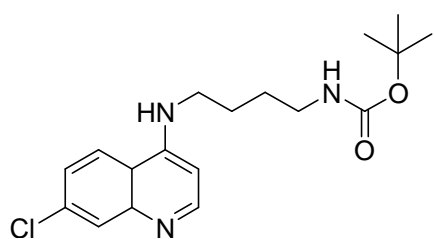
Zu einer Lösung aus 80 ml DCE und 2.83 g *N*-(4-Aminobutyl)tert-butylcarbamat (15.0 mmol, 1.0 eq.) wurden 1.53 ml Benzaldehyd (1.60 g, 15.0 mmol, 1.0 eq.), 1.70 ml Essigsäure (1.77 g, 30.0 mmol, 2.0 eq.) und ein Spatel Molsieb (4 Å) gegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wurden 6.36 g $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (30.0 mmol, 2.0 eq.) zugegeben und anschließend 4 d bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg alkalisch ($\text{pH} = 7\text{--}8$) gemacht und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 0.5N HCl extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden in der Kälte mit 1N NaOH-Lsg. auf $\text{pH} = 8\text{--}9$ eingestellt und danach mit DCM (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NEt_3 100:7:1) wurden 2.51 g *N*-(4-Benzyl-

aminobutyl)*tert*-butylcarbamate (9.00 mmol, 60%, C₁₆H₂₆N₂O₂, 278.389 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.51-1.55 (m, 5H, Boc-NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH und NH), 2.63-2.66 (m, 2H, Boc-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 3.11-3.13 (m, 2H, Boc-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 3.78 (m, 2H, N-CH₂-Ph), 4.84 (br s, 1H, Boc-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 7.22-7.36 (m, 5H, H_{Ar}).

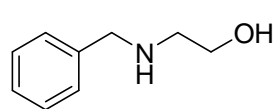
Die ¹H-NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[452]

***N*-(4-(7-Chlor-4a,8a-dihydrochinolin-4-ylamino)butyl)*tert*-butylcarbamate (418)**



Es wurden 800 mg *N*¹-(7-Chlor-4a,8a-dihydrochinolin-4-yl)butan-1,4-diamin (0.85 mmol, 1.0 eq.) in 15 ml THF gelöst und 154 mg NaOH (3.85 mmol, 1.2 eq.) in einer Portion in den Ansatz gegeben. Es wurden 3.00 ml Wasser hinzugefügt und so lange bei RT gerührt, bis das NaOH vollständig in Lösung gegangen war. In 10 ml THF gelöste 1.05 g Boc₂O (4.81 mmol, 1.5 eq.) wurden langsam in den Ansatz getropft und weitere 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit wenig dest. Wasser versetzt, mit DCM (2 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV wurden 1.24 g Produkt (3.55 mmol, 90%, C₁₈H₂₆ClN₃O₂, 351.871 g/mol) als gelbes, viskoses Öl erhalten.

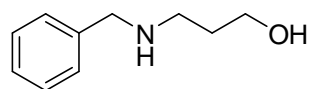
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.61-1.64 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.77 (m, 2H, CH₂), 3.17 (dd, 2H, *J* = 6.1 Hz, *J* = 12.3 Hz, CH₂), 3.42 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH₂), 3.71-3.74 (m, 1H, NH), 4.84 (s, 1H NH), 6.11 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.21 (dd, 1H, *J* = 1.9 Hz, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar}), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 8.27 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar}), 8.49 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H_{Ar}).

N-Benzyl-2-aminoethan-1-ol (425)

Die Verbindung wurde gemäß AAV10 aus 17 ml 2-Aminoethanol (17.1 g, 0.28 mol, 8.0 eq.) und 4.80 ml Benzylbromid (6.84 g, 40.0 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels fraktionierender Vakuumdestillation (5.6×10^{-1} mbar, 140 °C) lieferte 3.54 g *N*-Benzylamino-1-ethanol (23.00 mmol, 58%, $C_9H_{13}NO$, 151.206 g/mol) als farblose Flüssigkeit.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.70 (*t*, 2H, $J = 5.2$ Hz, $NH-CH_2-CH_2-OH$), 3.58 (*t*, 2H, $J = 5.2$ Hz, $NH-CH_2-CH_2-OH$), 3.72 (*s*, 2H, CH_2-Ph), 7.18-7.31 (*m*, 5H, H_{Ar}).

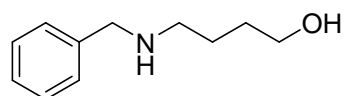
Die 1H -NMR Daten stimmen mit den literatubekannten Werten überein.^[453]

N-Benzyl-3-aminopropan-1-ol (426)

Die Verbindung wurde gemäß AAV10 aus 21.3 ml 3-Aminopropan-1-ol (21.0 g, 0.28 mmol, 7.0 eq.) unter Zugabe von 4.80 ml Benzylbromid (6.84 g, 40.0 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Nach fraktionierender Destillation unter HV (1.1×10^{-2} mbar, 110°C) wurden 3.08 g *N*-Benzyl-3-aminopropan-1-ol (19.0 mmol, 48%, $C_{10}H_{15}NO$, 165.232 g/mol) als farblose Flüssigkeit erhalten.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.72 (*quin*, 2H, $J = 5.5$ Hz, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-OH$), 2.90 (*t*, 2H, $J = 5.7$ Hz, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-OH$), 3.79 (*s*, 2H, CH_2-Ph), 3.82 (*t*, 2H, $J = 5.3$ Hz, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-OH$), 7.23-7.36 (*m*, 5H, H_{Ar}).

Die 1H -NMR Daten stimmen mit den literatubekannten Daten überein.^[454]

N-Benzylamino-1-butanol (427)

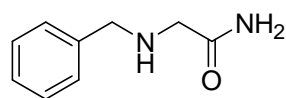
Die Verbindung wurde gemäß AAV10 wurden 5.19 ml 4-Amino-1-butanol (5.00 g, 56.0 mmol, 7.0 eq.) und 0.95 ml Benzylbromid (1.37 g, 8.00 mmol, 1.0 eq.) unter Inertgasbedingungen zusammengegeben. Der Ansatz wurde 18 h bei RT gerührt, 30 ml dest. Wasser zugefügt und die wässrige Phase mit DCM (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV eingengt. Die

Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 5:1) lieferte 430 mg *N*-Benzylamino-1-butanol (2.40 mmol, 30%, C₁₁H₁₇NO, 179.259 g/mol) als gelbe Flüssigkeit.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.63-1.70 (*m*, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 2.69-2.71 (*m*, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.54-3.57 (*m*, 1H, OH), 3.58-3.60 (*m*, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.78 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 7.27-7.35 (*m*, 5H, H_{Ar}).

Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[455]

***N*-Benzyl-2-aminoacetamid (429)**

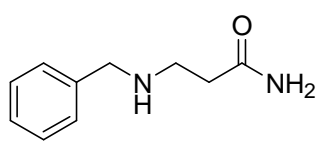


Analog einer Vorschrift von Garandos *et al.*^[456] wurden 5.00 g Chloracetamid (53.5 mmol, 1.0 eq.) in 60 ml dest. Wasser suspendiert, bevor 11.6 ml Benzylamin (11.4 g, 106.4 mmol, 2.0 eq.) in einer Portion in den Ansatz überführt werden. Der Ansatz wurde 2 h bei 90 °C gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert (3 x 30 ml), bevor sie mit 6N NaOH-Lsg. alkalisch (pH = 13) gemacht und erneut dreimal mit EtOAc extrahiert wurden. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde in Form eines gelben Öls erhalten, aus dem bei Zugabe von Et₂O ein pulveriger, gelber Niederschlag ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 5.62 g *N*-Benzyl-2-aminoacetamid (34.3 mmol, 64 %, C₉H₁₂N₂O, 164.204 g/mol) als hellgelbes Pulver erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.31 (*s*, 2H, NH-CH₂-C(O)NH₂), 3.80 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.70 (*br s*, 1H, NH-CH₂-C(O)NHH), 7.01 (*br s*, 1H, NH-CH₂-C(O)NHH), 7.29-7.36 (*m*, 5H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.7 (NH-CH₂-C(O)NH₂), 53.9 (CH₂-Ph), 127.4 (CH_{Ar}), 128.0 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 139.3 (C_{Ar}), 174.5 (C(O)).

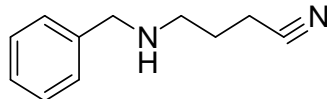
Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[456]

N-Benzyl-3-aminopropionamid (428)

Analog einer Vorschrift von Chaudhuri *et al.* [384] wurden 300 mg Borsäure (4.50 mmol, 0.1 eq.) in 50 ml Wasser gelöst und mit 3.42 ml Acrylamid (3.52 g, 49.5 mmol, 1.1 eq.) versetzt. Nachdem der Ansatz 5 min. bei RT gerührt wurde, wurden 4.90 ml Benzylamin (4.80 g, 45.0 mmol, 1.0 eq.) in einer Portion zugegeben und 2 d bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das farblose, ölige Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH 10:1 → DCM/MeOH 5:1) gereinigt und 2.02 g Produkt (11.4 mmol, 25%, C₁₀H₁₄N₂O, 178.231 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.23 (*t*, 2H, *J* = 7.3 Hz, HN-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 2.63 (*t*, 2H, *J* = 7.3 Hz, HN-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 3.53 (*s*, 2H, NH₂), 3.82 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.72 (*br s*, 2H, NH), 7.22-7.39 (*m*, 5H, H_{Ar}).

Die gemessenen ¹H-NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein. [384]

4-(Benzylamino)butyronitril (431)

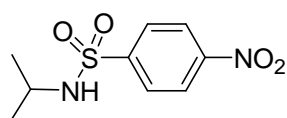
Analog einer Vorschrift von Deller *et al.* [386] wurden 17.8 ml Benzylamin (17.4 g, 0.16 mol, 2.4 eq.) mit 6.48 ml Chlorbutyronitril (7.00 g, 67.6 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Der Ansatz wurde 7 d bei RT gerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat mehrmals mit Et₂O versetzt, solange bis kein weißer Feststoff mehr ausfiel. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand unter Vakuum (5.90 x 10⁻¹ mbar, 110-115 °C) fraktionierend destilliert. Es wurden 7.87 g 4-(Benzylamino)butyronitril (45.2 mmol, 67%, C₁₁H₁₄N₂, 174.242 g/mol) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.81 (*quin*, 2H, *J* = 6.9 Hz, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 1.91 (*td*, 1H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 14.8 Hz, NH), 2.45 (*t*, 2H, *J* = 7.2 Hz, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 2.75 (*t*, 2H, *J* = 6.7 Hz, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 3.78 (*br s*, 2H, CH₂-Ph), 7.29-7.34 (*m*, 5H, H_{Ar}).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.98-2.04 (*m*, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 2.68 (*t*, 2H, *J* = 7.2 Hz, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 2.93-2.97 (*m*, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 4.13 (*br s*, 2H, CH₂-Ph), 7.40-7.44 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.58-7.60 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 13.8 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 21.4 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 44.9 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 49.8 (CH₂-Ph), 119.7 (CN), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.9 (2 x CH_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}).

***N*-Isopropyl-4-nitrobenzensulfonamid (354)**

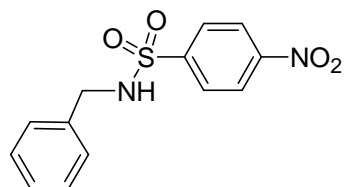


Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 900 mg Isopropylamin (15.2 mmol, 1.0 eq.), 4.06 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (18.3 mmol, 1.2 eq.) und 1.90 ml Triethylamin (1.38 g, 13.7 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt und 912 mg *N*-Isopropyl-4-nitrobenzensulfonamid (3.73 mmol, 25%, C₉H₁₂N₂O₄S, 244.268 g/mol) als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (*d*, 6H, *J* = 6.5 Hz, (CH₃)₂-CH-NH), 3.01 (*qd*, 1H, *J* = 6.6 Hz, *J* = 13.2 Hz, (CH₃)₂-CH-NH), 5.62 (*s*, 2H, NH₂), 6.60-6.61 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.99 (*d*, 1H, *J* = 7.1 Hz, (CH₃)₂-CH-NH), 8.39-8.43 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.8 ((CH₃)₂-CH), 40.9 ((CH₃)₂-CH), 114.6 (2 x CH_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 152.0 (C_{Ar}).

***N*-Benzyl-4-nitrobenzensulfonamid (355)**



Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.00 ml Benzylamin (9.40 mmol, 1.0 eq.), 2.50 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (11.3 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 1.18 ml Triethylamin (8.46 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt. Es wurden 1.51 g *N*-Benzyl-4-nitrobenzensulfonamid (5.17 mmol, 55%, C₁₃H₁₂N₂O₄S, 292.310 g/mol) als gelbes Pulver erhalten.

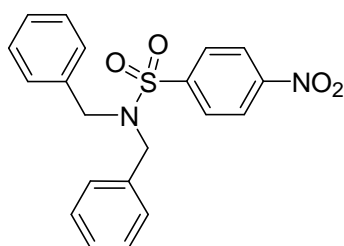
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.22 (*d*, 2H, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.98 (*m*, 1H, NH), 7.13-7.30 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.95-8.03 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.25-8.34 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ 2.85 (*s*, 1H, NH), 4.24 (*d*, 2H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.19-7.30 (*m*, 5H, H_{Ar}), 8.08-8.11 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.37-8.40 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 47.4 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 124.3 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 146.1 (C_{Ar}).

Die gemessenen ^1H - und ^{13}C -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[457]

***N,N*-Dibenzyl-4-nitrobenzensulfonamid (458)**

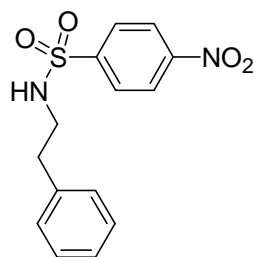


Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 4.00 g Dibenzylamin (3.90 ml, 20.3 mmol, 1.0 eq.), 5.39 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (24.3 mmol, 1.2 eq.) sowie 2.54 ml Triethylamin (1.85 g, 18.3 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus

EtOH gereinigt und 5.48 g Produkt (14.3 mmol, 70%, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 382.433 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.30 (*s*, 4H, 2 x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.07-7.09 (*m*, 4H, H_{Ar}), 7.24-7.26 (*m*, 6H, H_{Ar}), 7.89-7.92 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.27-8.29 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 50.7 (2 x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 124.2 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (4 x CH_{Ar}), 128.6 (4 x CH_{Ar}), 134.8 (2 x C_{Ar}), 146.7 (C_{Ar}), 149.7 (C_{Ar}).

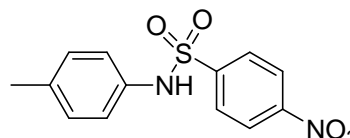
4-Nitro-*N*-(phenylethyl)benzensulfonamid (356)

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 4.84 g Phenylethylamin (40.0 mmol, 1.0 eq.) und 10.6 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (48.0 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 5.00 ml Triethylamin (3.64 g, 36.0 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1; R_f (MTBE/Isohexan) = 0.65) oder Umkristallisation aus EtOH lieferten 7.99 g Produkt (26.1 mmol, 65%, $C_{14}H_{14}N_2O_4S$, 306.337 g/mol) als hellgelben, kristallinen Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.80 (*dd*, 2H, $J = 6.7$ Hz, $J = 13.5$ Hz, Ph-CH₂-CH₂-NH), 3.30 (*dd*, 2H, $J = 6.6$ Hz, $J = 13.1$ Hz, Ph-CH₂-CH₂-NH), 7.06-7.08 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.20-7.29 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.92-7.94 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.29-8.31 (*m*, 2H, H_{Ar}).

Das amidische Proton wird nicht aufgelöst.

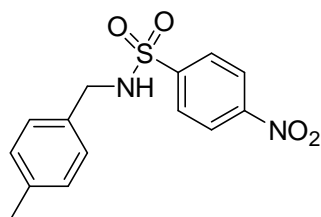
Die gemessenen 1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[425]

4-Nitro-*N*-*p*-tolylbenzensulfonamid (357)

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.20 g Toluidin (11.2 mmol, 1.0 eq.) und 2.98 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (13.4 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 1.40 ml Triethylamin (1.02 g, 10.1 mmol, 0.9 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt. Es wurden 2.17 g 4-Nitro-*N*-*p*-tolylbenzensulfonamid (7.44 mmol, 66%, $C_{13}H_{12}N_2O_4S$, 292.310 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.33 (*s*, 3H, CH₃), 6.33-6.35 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.79-6.81 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.93-6.98 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.10-7.15 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.44 (*s*, 1H, NH).

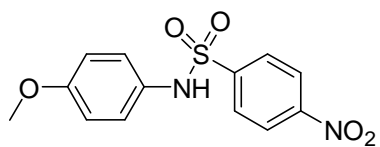
Die 1H -NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[458]

***N*-(4-Methylbenzyl)-4-nitrobenzensulfonamid (358)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.22 g 4-Methylbenzylamin (10.0 mmol, 1.0 eq.) und 2.22 g 4-Nitrobenzenesulfonsäurechlorid (**353**) (1.20 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 1.25 ml Triethylamin (909 mg, 8.98 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (MTBE/Isohexan 7:3) gereinigt. Es wurden 1.97 g Produkt (6.42 mmol, 64%, $C_{14}H_{14}N_2O_4S$, 306.337 g/mol) als hellgelber Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.29 (s, 3H, CH_3), 4.17 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz, $Ar-CH_2-NH$), 5.05 (br s, 1H, NH), 7.02-7.07 (m, 4H, H_{Ar}), 7.96-7.99 (m, 2H, H_{Ar}), 8.28-8.30 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.0 (CH_3), 47.2 (CH_2), 124.2 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 146.0 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}).

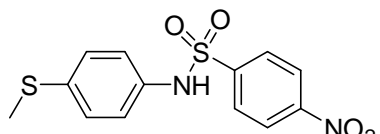
***N*-(4-Methoxyphenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (359)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.50 g 4-Methoxyphenylamin (13.8 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 3.69 g 4-Nitrobenzenesulfonsäurechlorid (**353**) (16.7 mmol, 1.2 eq.) und 1.73 ml Triethylamin (1.26 g, 12.5 mmol, 0.9 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt. Es wurden 1.66 g Produkt (5.38 mmol, 39%, $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, 308.309 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.80 (s, 1H, NH), 6.33-6.36 (m, 2H, H_{Ar}), 6.78-6.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 8.30-8.34 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 52.9 (OCH_3), 114.2 (2 x CH_{Ar}), 125.0 (2 x CH_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 130.0 (2 x CH_{Ar}), 146.1 (C_{Ar}), 149.2 (C_{Ar}), 159.5 (C_{Ar}).

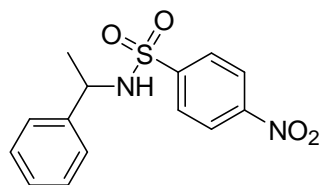
Die gemessenen 1H - und ^{13}C -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[459]

N-(4-Methylsulfonyl-phenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (360)

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.24 ml 4-Methylsulfonylanilin (1.39 g, 9.98 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 2.65 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (11.9 mmol, 1.2 eq.) und 1.25 ml Triethylamin (0.91 g, 0.89 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt. Es wurden 1.21 g Produkt (3.73 mmol, 37%, $C_{13}H_{12}N_2O_4S_2$, 324.376 g/mol) als grün-brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.44 (s, 3H, CH_3), 6.82 (s, 1H, NH), 6.98-7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13-7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 7.90-7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 8.27-8.29 (m, 2H, H_{Ar}).

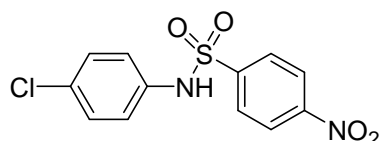
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 15.8 (CH_3), 123.6 (2 x CH_{Ar}), 124.3 (2 x CH_{Ar}), 127.4 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 144.5 (C_{Ar}), 150.2 (C_{Ar}).

N-(1-Phenylethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (361)

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 2.00 g 1-Phenylethylamin (16.5 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 4.38 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (19.8 mmol, 2.0 eq.) und 1.49 ml Triethylamin (2.06 g, 14.9 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt. Es wurden 2.01 g Produkt (6.56 mmol, 40%, $C_{14}H_{14}N_2O_4S$, 306.337 g/mol) als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 4.59 (quin, 1H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 5.53 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, NH), 7.03-7.06 (m, 2H, H_{Ar}), 7.09-7.02 (m, 3H, H_{Ar}), 7.77-7.79 (m, 2H, H_{Ar}), 8.10-8.12 (m, 2H, H_{Ar}).

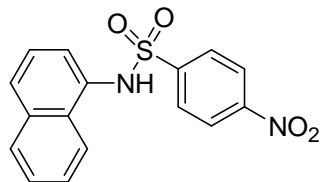
Die gemessenen $^1\text{H-NMR}$ Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[425]

***N*-(4-Chlorphenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (362)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 2.83 g 4-Chloranilin (22.2 mmol, 1.0 eq.), 5.89 g 4-Nitrobenzen-sulfonsäurechlorid (**353**) (26.6 mmol, 1.2 eq.) und 2.77 ml Triethylamin (2.02 g, 19.9 mmol, 0.9 eq.) erhalten. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) wurden 323 mg Produkt (0.99 mmol, 4%, $C_{12}H_9ClN_2O_4S$, 312.729 g/mol) als gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.91 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz, NH), 7.13-7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 8.00-8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 8.33-8.35 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 46.7 (CH_2 -Ph), 124.4 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 145.9 (C_{Ar}).

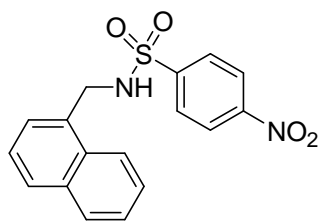
***N*-(Naphthalin-1-yl)-4-nitrobenzensulfonamid (363)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 3.00 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (13.5 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 1.60 g 1-Naphthylamin (11.3 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und 470 mg *N*-(Naphthalin-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamid (1.43 mmol, 13%, $C_{16}H_{12}N_2O_4S$, 328.343 g/mol) als rot-braune Kristalle erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.02-7.11 (m, 1H, H_{Naph}), 7.32-7.47 (m, 3H, H_{Naph}), 7.75-7.95 (m, 5H, H_{Naph} und H_{Ar}), 8.22-8.33 (m, 2H, H_{Naph}), 10.55 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ 123.4 (CH_{Naph}), 124.4 (CH_{Naph}), 125.1 (2 x CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Naph}), 126.8 (CH_{Naph}), 126.9 (CH_{Naph}), 127.9 (CH_{Naph}), 128.5 (CH_{Naph}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 130.1 (C_{Naph}), 132.1 (C_{Naph}), 134.6 (C_{Naph}), 146.1 (C_{Ar}), 150.3 (C_{Ar}).

Die 1H -NMR Daten stimmen mit den literaturbekannten Werten überein.^[380]

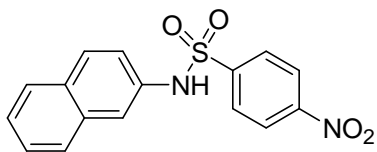
***N*-(Naphthalin-1-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (364)**

Gemäß AAV11 aus 3.23 g 1-Naphthylmethanamin (2.88 ml, 19.9 mmol, 1.0 eq.) und 5.30 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (23.9 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 2.53 ml Triethylamin (1.84 g, 17.9 mmol, 0.9 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) gereinigt. Es wurden 890 mg Produkt (2.59 mmol, 13%, $C_{17}H_{14}N_2O_4S$, 342.369 g/mol) als orangebrauner Feststoff erhalten.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 4.51 (*d*, 2H, J = 5.9 Hz, CH_2 -Naph), 7.40-7.42 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.50-7.54 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.81-7.88 (*m*, 3H, H_{Naph}), 7.95-7.97 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.04-8.06 (*m*, 1H, H_{Naph}), 8.18-8.21 (*m*, 1H, H_{Naph}), 8.26-8.28 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.58 (*t*, 1H, J = 5.9 Hz, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 44.3 (CH_2 -Naph), 123.2 (CH_{Naph}), 123.4 (CH_{Naph}), 124.0 (2 x CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Naph}), 125.7 (CH_{Naph}), 126.2 (CH_{Naph}), 126.8 (CH_{Naph}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Naph}), 130.6 (C_{Naph}), 132.1 (C_{Naph}), 133.1 (C_{Naph}), 145.9 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 342 (100, $[M]^+$), 154 (99, $[M\text{-Nitrophenylsulfonyl}]^+$), 144 (27), 129 (24).

***N*-(Naphthalin-2-yl)-4-nitrobenzensulfonamid (365)**

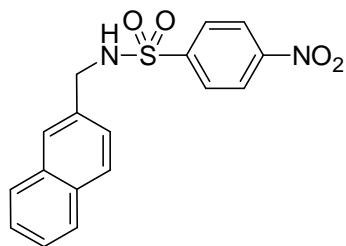
Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.00 g 2-Naphthylamin (6.98 mmol, 1.0 eq.), 1.86 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (8.38 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 0.87 ml Triethylamin (636 mg, 6.28 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt. Es wurden 470 mg Produkt (1.43 mmol, 20%, $C_{16}H_{12}N_2O_4S$, 328.343 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.21-7.26 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.33-7.44 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.50-7.56 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.69-7.82 (*m*, 3H, H_{Naph}), 7.93-8.09 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.24-8.37 (*m*, 2H, H_{Ar}), 10.8 (*s*, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 117.5 (C_{Naph}), 121.2 (C_{Naph}), 125.3 (C_{Naph}), 125.9 (2 x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Naph}), 127.9 (C_{Naph}), 128.1 (C_{Naph}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 129.9 (C_{Naph}), 130.8 (C_{Naph}), 133.8 (C_{Naph}), 135.1 (C_{Naph}), 145.4 (C_{Ar}), 150.5 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 328 (15, $[\text{M}]^+$), 264 (16), 234 (50), 177 (45), 143 (60).

***N*-(Naphthalin-2-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (366)**

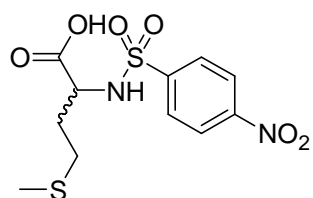


Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 646 mg 2-Naphthylmethanamin (4.11 mmol, 1.0 eq.) und 1.00 g 4-Nitrobenzensulfonäurechlorid (**353**) (4.52 mmol, 1.1 eq.) unter Zugabe von 0.71 ml Triethylamin (0.51 g, 3.70 mmol, 0.90 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert und 777 mg Produkt (2.27 mmol, 55%, $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 342.369 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 4.39 (*d*, 2H, J = 6.0 Hz, $\text{CH}_2\text{-Naph}$), 7.48 (*dd*, 2H, J = 3.3 Hz, J = 6.2 Hz, H_{Naph}), 7.58 (*s*, 1H, NH), 7.67-7.74 (*m*, 3H, H_{Naph}), 7.77-7.82 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.91-7.96 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.11-8.13 (*m*, 1H, H_{Naph}), 8.19-8.21 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 47.8 ($\text{CH}_2\text{-Naph}$), 124.1 (CH_{Naph}), 124.3 (2 x CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Naph}), 125.5 (CH_{Naph}), 126.7 (CH_{Naph}), 127.2 (CH_{Naph}), 127.7 (CH_{Naph}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Naph}), 129.6 (CH_{Naph}), 132.7 (C_{Naph}), 132.9 (C_{Naph}), 133.1 (C_{Naph}), 146.1 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}).

(4-Nitrophenylsulfonylamino)-(DL)-methionin (393)



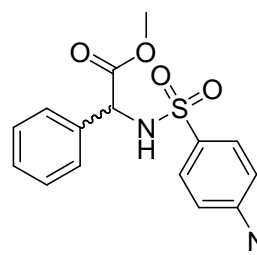
Unter Inertgasbedingungen wurden 3.99 g (*DL*)-Methioninmethylester-Hydrochlorid (20.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 25 ml abs. DCM suspendiert, auf 0 °C abgekühlt und 5.30 ml Triethylamin (38.0 mmol, 1.9 eq.) innerhalb von 10 min. unter Eisbadkühlung zugetropft. 5.32 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (24.0 mmol, 1.2 eq) wurden in 30 ml abs. DCM gelöst und langsam in den eisgekühlten Ansatz gegeben. Der Ansatz wurde 14 h bei RT gerührt, die organische Phase einmal mit 1N HCl, einmal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und einmal mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen. Die

organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) wurden 2.22 g Produkt (6.37 mmol, 32%, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$, 334.369 g/mol) als gelbes Öl erhalten, das nach 2 d Lagerung bei -20°C auskristallisierte.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.89-2.11 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$; darunter bei 2.05, *s*, 3H, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 2.48-2.61 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 3.57 (*s*, 3H, OCH_3), 4.18 (*dt*, 1H, $J = 4.7\text{ Hz}$, $J = 8.5\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 5.68 (*dd*, 1H, $J = 1.7\text{ Hz}$, $J = 8.9\text{ Hz}$, NH), 8.04-8.06 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.33-8.35 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 15.2 ($\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 29.5 ($\text{MeS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 32.1 ($\text{MeS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 52.8 (OCH_3), 54.6 (C-NH), 124.2 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 145.4 (C_{Ar}), 150.1 (C_{Ar}), 171.5 (C(O)).

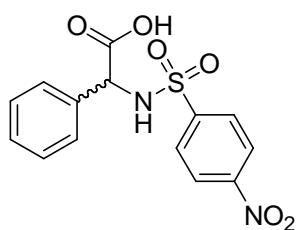
2-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-(DL)-phenylglycinmethylester (394)



Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 4.04 g (*DL*)-2-Phenylglycinmethylester-Hydrochlorid (20.0 mmol, 1.0 eq.) und 5.32 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (24.0 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 5.57 ml Triethylamin (4.05 g, 40.0 mmol, 2.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) erbrachte 2.83 g Produkt (8.08 mmol, 40%, $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 350.347 g/mol) als hellgelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.65 (*s*, 3H, OCH_3), 5.19 (*d*, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$, CH), 6.11 (*d*, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$, NH), 7.13-7.25 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.77-7.80 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.12-8.15 (*m*, 2H, H_{Ar}).

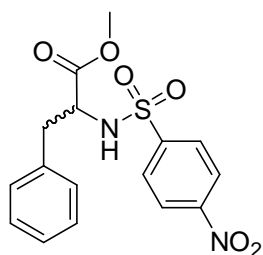
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 53.3 (OCH_3), 59.5 (CH), 123.9 (2 x CH_{Ar}), 127.3 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 146.1 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}), 170.1 (C(O)).

2-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-(DL)-phenylglycin (395)

1.51 g (*DL*)-Phenylglycin (10.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 10 ml dest. Wasser suspendiert. Unter Rühren wurden 2.20 g Na_2CO_3 (20.0 mmol, 2.05 eq.) in einer Portion zugefügt und gerührt, bis die Feststoffe vollständig in Lösung gegangen waren. Danach wurden in 12 ml Toluol gelöste 2.70 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (12.2 mmol, 1.2 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Es fiel ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert wurde. Die wässrige Phase wurde von der organischen abgetrennt und einmal mit Toluol extrahiert, bevor sie mit 98%iger H_2SO_4 auf pH = 1 gebracht und 3 d bei 4 °C gelagert wurde. Der ausgefallene, weiße Feststoff wurde abfiltriert und 2.29 g Nitroverbindung (6.81 mmol, 68%, $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 336.319 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

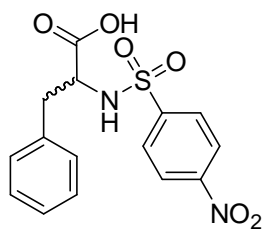
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 5.00 (*d*, 1H, J = 8.2 Hz, CH), 7.22-7.25 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.93-7.95 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.26-8.27 (*m*, 2H, H_{Ar}), 9.11 (*d*, 1H, J = 9.0 Hz, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 58.4 (CH), 123.9 (2 x CH_{Ar}), 126.4 (2 x CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 129.5 (2 x CH_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 145.4 (C_{Ar}), 150.0 (C_{Ar}), 170.4 (C(O)).

***N*-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-(DL)-phenylalaninmethylester (396)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 4.31 g (*DL*)-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid (20.0 mmol, 1.0 eq.), 5.32 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (24.0 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 5.28 ml Triethylamin (3.84 g, 38.0 mmol, 1.9 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 2:1) lieferte 2.27 g Produkt (6.24 mmol, 31%, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 364.373 g/mol) als gelben Feststoff.

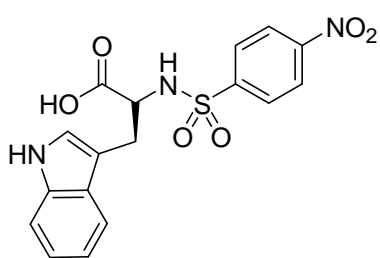
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.97 (*dd*, 1H, J = 7.4 Hz, J = 13.8 Hz, Ph-CHH-CH), 3.11 (*dd*, 1H, J = 5.2 Hz, J = 13.9 Hz, Ph-CHH-CH), 3.62 (*s*, 3H, OCH_3), 4.22-4.29 (*m*, 1H, Ph-CH₂-CH), 5.46 (*d*, 1H, J = 9.4 Hz, NH), 7.03-7.06 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.20-7.22 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.81-7.84 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.19-8.22 (*m*, 2H, H_{Ar}).

***N*-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-(DL)-phenylalanin (397)**

1.65 g (*DL*)-Phenylalanin (10.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 10 ml dest. Wasser suspendiert. Unter Rühren wurden 2.20 g Na₂CO₃ (20.0 mmol, 2.05 eq.) in einer Portion zugefügt und solange gerührt, bis die Feststoffe vollständig in Lösung gegangen waren. Danach wurden 2.70 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (12.2 mmol, 1.2 eq.) in 12 ml Toluol gelöst, zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, die Phasen voneinander separiert und die wässrige Phase einmal mit Toluol extrahiert, bevor sie mit konz. H₂SO₄ auf pH = 1 eingestellt und 2 d bei 4 °C gelagert wurde. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Es wurden 2.66 g Produkt (7.59 mmol, 76%, C₁₅H₁₄N₂O₆S, 350.347 g/mol) als weißes Pulver erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.72 (*dd*, 1H, *J* = 9.9 Hz, *J* = 13.8 Hz, Ph-CHH), 2.99 (*dd*, 1H, *J* = 4.9 Hz, *J* = 13.8 Hz, Ph-CHH), 3.97 (*dt*, 1H, *J* = 4.9 Hz, *J* = 9.8 Hz, CH), 7.10-7.15 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.74-7.76 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.19-8.21 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.71 (*d*, 1H, *J* = 9.1 Hz, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 37.4 (CH₂), 57.5 (CH), 124.0 (2 x CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 146.5 (C_{Ar}), 149.0 (C_{Ar}), 172.0 (C(O)).

***N*-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-(L)-tryptophan (400)**

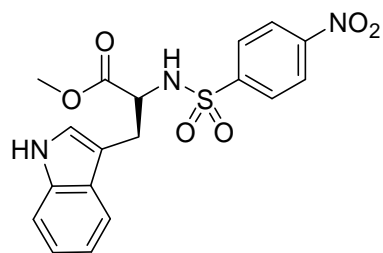
4.69 g (*L*)-Tryptophan (23.0 mmol, 1.0 eq.) wurden in 20 ml 1N NaOH-Lsg. gelöst und in 10 ml dest. Wasser gelöste 6.12 g 4-Nitrobenzensulfonamid (**353**) (27.6 mmol, 1.2 eq.) hinzugefügt. Der Ansatz wurde 3 h bei RT gerührt und durch fortwährende Zugabe von 1N NaOH-Lsg. auf pH = 9 gehalten. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat mit 1N HCl auf pH = 1 gebracht. Der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in EtOAc gelöst. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Es wurden 1.86 g Produkt (4.76 mmol, 21%, C₁₇H₁₅N₃O₆S, 389.383 g/mol) als braunes Pulver erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2.66-2.81 (*dd*, 1H, *J* = 10.5 Hz, *J* = 14.5 Hz, Ind-CHH-CH), 3.07-3.10 (*dd*, 1H, *J* = 4.5 Hz, *J* = 14.3 Hz, Ind-CHH-CH), 3.92-3.97 (*m*, 1H, CH), 6.86-6.94 (*m*, 4H, H_{Ar}), 7.03-7.04 (*d*, 1H, *J* = 2.5 Hz, NH), 7.50-7.53 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.88-7.91 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.61-8.63 (*d*, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{Ar}), 10.69 (*s*, 1H, NH), 12.83 (*s*, 1H, OH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 27.8 (CH₂), 56.5 (CH), 108.6 (CH_{Ind}), 111.8 (C_{Ind}), 117.6 (CH_{Ind}), 118.2 (CH_{Ind}), 120.6 (2 x CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ind}), 124.2 (CH_{Ind}), 126.4 (C_{Ind}), 126.7 (2 x CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ind}), 145.9 (C_{Ar}), 148.3 (C_{Ar}), 172.6 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 389 (16, [M]⁺), 158 (25, [(2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamin)-2H]⁺), 157 (47), 131 (27, [(3-Methyl-1*H*-indol)⁺], 130 (100, [(3-Methyl-1*H*-indol)-2H]⁺).

***N*-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-(L)-tryptophanmethylester (399)**

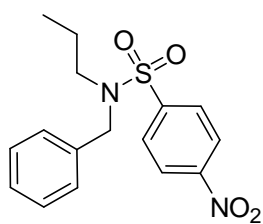


700 mg Sulfonamid-Derivat **400** (1.80 mmol, 1.0 eq.) wurden in 15 ml MeOH gelöst und 0.18 ml SOCl₂ (300 mg, 2.52 mmol, 1.4 eq.) langsam zu dieser Lösung getropft. Der Ansatz wurde 3 h zum Sieden erhitzt und das Lösungsmittel sowie überschüssiges SOCl₂ in der

Kälte unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Umkristallisation aus einer MTBE/EtOAc-Mischung (3:1) gereinigt. Es wurden 577 mg Produkt (1.43 mmol, 79%, C₁₈H₁₇N₃O₆S, 403.409 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.08 (*dd*, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 14.7 Hz, Ind-CHH-CH), 3.28 (*dd*, 1H, *J* = 4.3 Hz, *J* = 14.7 Hz, Ind-CHH-CH), 3.67 (*s*, 3H, CH₃), 4.25 (*dt*, 1H, *J* = 4.4 Hz, *J* = 8.5 Hz, CH), 5.61 (*d*, 1H, *J* = 8.7 Hz, NH), 6.99 (*s*, 1H, H_{Ar}), 7.01-7.03 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.09-7.12 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.19-7.21 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.35 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.62-7.64 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.92-7.94 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.13 (*s*, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 29.8 (CH₂), 50.3 (CH₃), 56.1 (CH), 109.2 (CH_{Ind}), 112.1 (C_{Ind}), 114.2 (CH_{Ind}), 118.9 (CH_{Ind}), 123.1 (2 x CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ind}), 126.4 (CH_{Ind}), 126.7 (C_{Ind}), 127.3 (2 x CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ind}), 145.4 (C_{Ar}), 151.6 (C_{Ar}), 172.0 (C(O)).

***N*-Benzyl-4-nitro-*N*-propylbenzensulfonamid (432)**

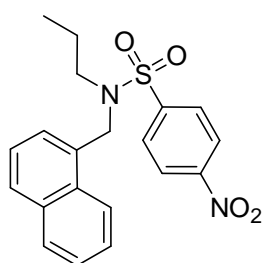
Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.12 g *N*-Benzylpropanamin (7.60 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 2.00 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (9.00 mmol, 1.2 eq.) und 0.94 ml Triethylamin (690 mg, 6.80 mmol, 0.9 eq.) hergestellt.

Das Rohprodukt wurde mittels FC (Pentan/MTBE 5:1) gereinigt.

Es wurden 1.81 g Produkt (5.40 mmol, 71%, C₁₆H₁₈N₂O₄S, 334.390 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.74 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-N), 1.40 (*sext*, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-N), 3.13 (*t*, 2H, *J* = 7.7 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-N), 4.40 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 7.23-7.32 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.96-8.00 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.32-8.36 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.0 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 21.3 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 49.8 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 51.7 (CH₂-Ph), 124.3 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (4 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 146.2 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}).

***N*-(Naphthalin-1-ylmethyl)-4-nitro-*N*-propylbenzensulfonamid (436)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 durch Umsetzung von 2.59 g *N*-(Naphthalin-1-ylmethyl)propanamin (12.9 mmol, 1.0 eq.) mit 3.02 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (14.3 mmol, 1.1 eq.) und 1.62 ml Triethylamin (1.18 g, 11.6 mmol, 0.9 eq.) erhalten. Das ölige Rohprodukt wurde am HV getrocknet, wobei

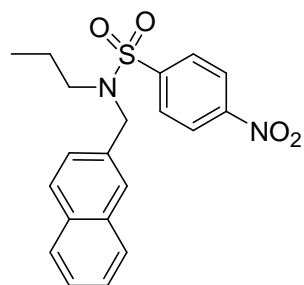
es auskristallisiert. Der Feststoff wurde aus EtOH umkristallisiert und 3 d bei 4 °C gelagert. Es wurden 3.78 g Produkt (9.82 mmol, 76%, C₂₀H₂₀N₂O₄S, 384.449 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.61 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-N), 1.18-1.28 (*m*, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-N), 3.09-3.13 (*m*, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-N), 4.80 (*s*, 2H, CH₂-Naph), 7.34-7.40 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.48-7.49 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.80-7.85 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.97-7.99 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.17-8.19 (*m*, 1H, H_{Naph}), 8.29-8.31 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ 11.0 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 21.7 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 50.2 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 50.8 (CH₂-Naph), 123.3 (CH_{Naph}), 124.2 (2 x CH_{Ar}), 125.0

(CH_{Naph}), 126.1 (CH_{Naph}), 126.7 (CH_{Naph}), 127.5 (CH_{Naph}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Naph}), 129.3 (CH_{Naph}), 130.4 (C_{Naph}), 131.6 (C_{Naph}), 133.7 (C_{Naph}), 145.2 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}).

***N*-(Naphthalin-2-ylmethyl)-4-nitro-*N*-propylbenzensulfonamid (437)**



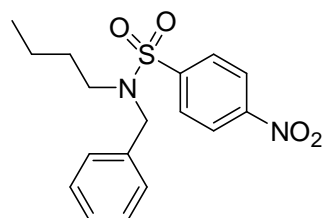
Die Verbindung wurde gemäß AVV11 aus 2.06 g *N*-(Naphthalin-2-ylmethyl)propanamin (10.4 mmol, 1.0 eq.) und 2.75 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (12.4 mmol, 1.2 eq.) sowie 1.29 ml Triethylamin (940 mg, 9.32 mmol, 0.9 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes durch Umkristallisation aus EtOH lieferte 3.25 g Produkt (8.46 mmol, 82%,

C₂₀H₂₀N₂O₄S, 384.449 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.73 (*t*, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-N), 1.37-1.46 (*m*, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-N), 3.16-3.19 (*m*, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-N), 4.55 (*s*, 2H, CH₂-Naph), 7.39-7.41 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.48-7.50 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.65 (*s*, 1H, H_{Naph}), 7.75-7.84 (*m*, 3H, H_{Naph}), 7.99-8.01 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.29-8.32 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.0 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 21.4 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 49.9 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 51.9 (CH₂-Naph), 124.2 (2 x CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Naph}), 126.3 (CH_{Naph}), 126.4 (CH_{Naph}), 127.2 (CH_{Naph}), 127.7 (2 x CH_{Naph}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Naph}), 132.9 (2 x C_{Naph}), 133.0 (C_{Naph}), 146.2 (C_{Ar}), 149.7 (C_{Ar}).

***N*-Benzyl-4-nitro-*N*-butylbenzensulfonamid (433)**



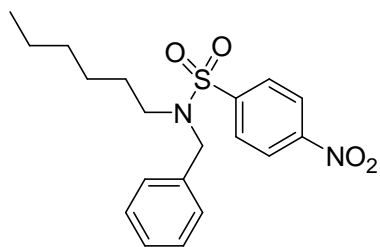
Die Verbindung wurde gemäßt AAV11 aus 2.07 g *N*-Benzylbutanamin (12.7 mmol, 1.0 eq.), 3.37 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (15.2 mmol, 1.2 eq.) und 1.58 ml Triethylamin (1.15 g, 11.4 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt und

2.89 g Produkt (7.44 mmol, 66%, C₁₇H₂₀N₂O₄S, 348.417 g/mol) als kristalliner, weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.77 (*t*, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.11-1.18 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.32-1.33 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.35-1.38 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.39 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.24-7.33 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.97-7.99 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.32-8.34 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 13.5 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 19.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 29.9 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 47.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 51.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 124.2 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 146.2 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}).

***N*-Benzyl-4-nitro-*N*-hexylbenzensulfonamid (434)**

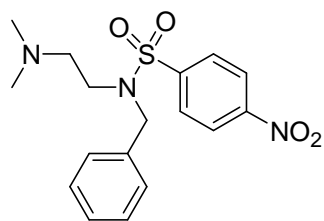


Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.45 g *N*-Benzylhexanamin (7.60 mmol, 1.0 eq.) und 2.00 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (9.00 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 0.94 ml Triethylamin (690 mg, 6.80 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mit FC (Pentan/MTBE 5:1) lieferte 2.35 g Produkt (6.20 mmol, 82%, $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 376.467 g/mol) als gelbes Öl.

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.45 g *N*-Benzylhexanamin (7.60 mmol, 1.0 eq.) und 2.00 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (9.00 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 0.94 ml Triethylamin (690 mg, 6.80 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mit FC (Pentan/MTBE 5:1) lieferte 2.35 g Produkt (6.20 mmol, 82%, $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 376.467 g/mol) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (*t*, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.08-1.16 (*m*, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.31-1.41 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.15 (*t*, 2H, $J = 7.7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.39 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.23-7.32 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.96-8.00 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.32-8.36 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 13.9 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 22.4 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 26.2 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 27.9 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 31.1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 48.1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 51.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 124.3 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}).

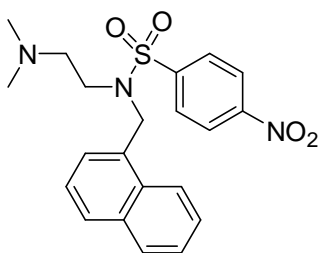
***N*-Benzyl-*N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (443)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 0.54 ml *N*-Benzyl-*N*,*N*'-dimethylethan-1,2-diamin (2.80 mmol, 1.0 eq.) und 0.70 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (3.40 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 0.35 ml Triethylamin (255 mg, 2.52 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt und 1.00 g Produkt (2.75 mmol, 98%, C₁₇H₂₁N₃O₄S, 363.431 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.93 (s, 6H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 2.11 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 4.12 (*quin*, 2H, *J* = 1.8 Hz, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 4.41 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.27-7.36 (*m*, 5H, H_{Ar}), 8.13-8.18 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.38-8.40 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 45.4 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 46.1 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 52.2 (CH₂-Ph), 57.6 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 125.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (3 x CH_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 145.8 (C_{Ar}), 150.2 (C_{Ar}).

MS (EI): *m/z* (%) = 364 (100, [M+H]⁺), 335 (9), 334 (40), 177 (20).

***N*-(2-Dimethylaminoethyl)-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (445)**

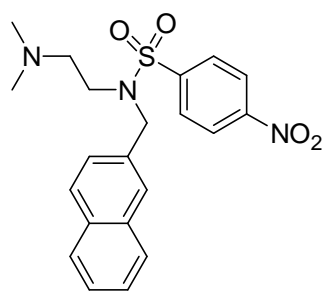
Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.68 g *N,N*-Dimethyl-*N*'-(naphthalin-1-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (7.34 mmol, 1.0 eq.) und 1.95 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (8.81 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 0.92 ml Triethylamin (668 mg, 6.61 mmol, 0.9 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt. Es wurden 1.98 g Produkt (4.79 mmol, 65%, C₂₁H₂₃N₃O₄S, 413.490 g/mol) als beiger, amorpher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.93 (s, 6H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 2.02-2.05 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 3.21-3.24 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 4.84 (s, 2H, CH₂-

Naph), 7.36-7.40 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.50-7.56 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.82-7.86 (*m*, 2H, H_{Naph}), 8.02-8.04 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.20-8.22 (*m*, 1H, H_{Naph}), 8.31-8.32 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 45.3 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 46.0 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 51.5 (CH₂-Naph), 57.9 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 123.5 (CH_{Naph}), 124.1 (2 x CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Naph}), 126.2 (CH_{Naph}), 126.8 (CH_{Naph}), 127.8 (CH_{Naph}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Naph}), 129.4 (CH_{Naph}), 130.2 (C_{Naph}), 131.6 (C_{Naph}), 133.8 (C_{Naph}), 144.9 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}).

***N*-(2-Dimethylaminoethyl)-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (447)**

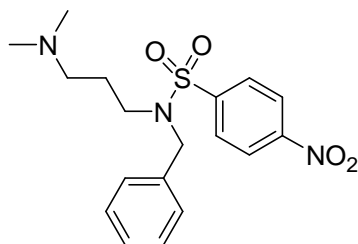


Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 2.00 g *N,N*-Dimethyl-*N'*-(naphthalin-2-ylmethyl)ethan-1,2-diamin (8.76 mmol, 1.0 eq.) und 2.33 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (10.5 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 1.10 ml Triethylamin (798 mg, 7.88 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt und 2.48 g

Produkt (5.99 mmol, 68%, C₂₁H₂₃N₃O₄S, 413.490 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.04 (*s*, 6H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 2.28 (*t*, 2H, *J* = 6.9 Hz, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 3.31 (*t*, 2H, *J* = 6.9 Hz, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 4.62 (*s*, 2H, CH₂-Naph), 7.41-7.43 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.47-7.51 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.67 (*br s*, 1H, H_{Naph}), 7.75-7.84 (*m*, 2H, H_{Naph}), 8.06-8.08 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.31-8.33 (*m*, 2H, H_{Ar}).

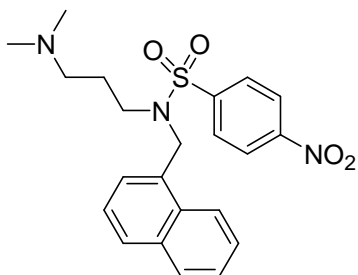
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 45.3 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 46.0 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 51.5 (CH₂-Naph), 57.9 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 123.5 (CH_{Naph}), 124.1 (2 x CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Naph}), 126.2 (CH_{Naph}), 126.8 (CH_{Naph}), 127.8 (CH_{Naph}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Naph}), 129.4 (CH_{Naph}), 130.2 (C_{Naph}), 131.6 (C_{Naph}), 133.8 (C_{Naph}), 144.9 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}).

***N*-Benzyl-*N*-(3-(dimethylamino)propyl)-4-nitrobenzensulfonamid (444)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.14 g *N*-Benzyl-*N*,*N*'-dimethylpropan-1,2-diamin (5.92 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 1.44 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (6.51 mmol, 1.2 eq.) sowie 0.74 ml Triethylamin (540 mg, 5.33 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Es wurden 1.77 g Produkt (4.68 mmol, 79%, C₁₈H₂₃N₃O₄S, 377.458 g/mol) als gelbes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.27-1.31 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.96 (*s*, 6H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.20 (*dd*, 2H, *J* = 4.9 Hz, *J* = 11.9 Hz (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.76-2.80 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.99 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.75-6.78 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.11-7.23 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.33-7.34 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 24.1 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 41.5 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 46.3 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 52.5 (CH₂-Ph), 56.1 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 112.4 (2 x CH_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 151.6 (C_{Ar}).

***N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (446)**

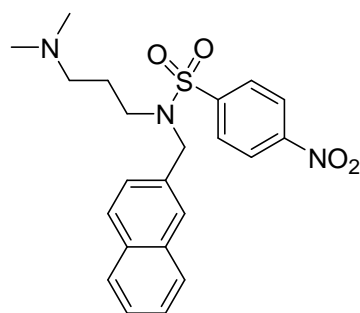
Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 900 mg *N,N*-(Dimethyl-*N*-naphthalin-1-ylmethyl)propan-1,3-diamin (3.71 mmol, 1.0 eq.) und 987 mg 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (4.46 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 0.56 ml Triethylamin (406 mg, 4.01 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/MeOH 6:4) wurde 587 mg Produkt (1.37 mmol, 37%, C₂₂H₂₅N₃O₄S, 427.517 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (*td*, 2H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 14.5 Hz, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.91 (*s*, 6H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.96 (*t*, 2H, *J* = 7.0 Hz, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.16-3.20 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.77 (*s*, 2H, CH₂-

Naph), 7.33-7.38 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.51-7.59 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.81-7.86 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.99-8.02 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.24-8.26 (*m*, 1H, H_{Naph}), 8.13-8.34 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.9 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 45.1 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 47.3 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 51.9 (CH₂-Naph), 56.7 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 123.8 (CH_{Naph}), 124.4 (2 x CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Naph}), 126.3 (CH_{Naph}), 126.9 (CH_{Naph}), 127.9 (CH_{Naph}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Naph}), 129.6 (CH_{Naph}), 130.4 (C_{Naph}), 131.8 (C_{Naph}), 133.9 (C_{Naph}), 144.8 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}).

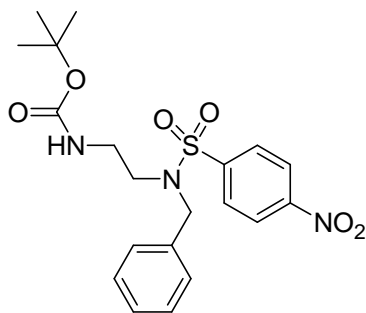
***N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (448)**



Die Verbindung wurde gemäß aus 1.05 g *N,N*-Dimethyl-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)propan-1,3-diamin (4.33 mmol, 1.0 eq.) und 1.15 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (5.20 mmol, 1.2 eq.) sowie 0.54 ml Triethylamin (394 mg, 3.89 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/MeOH 7:3) lieferte 1.41 g Produkt (3.29 mmol, 76%, C₂₂H₂₅N₃O₄S, 427.517 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (*td*, 2H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 14.5 Hz ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.02 (*s*, 6H, ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.09 (*t*, 2H, *J* = 6.9 Hz, ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.24-3.29 (*m*, 2H, ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.54 (*s*, 2H, CH₂-Naph), 7.31-7.39 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.47-7.58 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.64 (*s*, 1H, H_{Naph}), 7.72-7.85 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.98-8.01 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.29-8.31 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.5 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 45.1 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 46.8 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 52.5 (CH₂-Ph), 56.5 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 124.3 (2 x CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Naph}), 126.4 (CH_{Naph}), 126.5 (CH_{Naph}), 127.4 (CH_{Naph}), 127.7 (CH_{Naph}), 127.8 (CH_{Naph}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Naph}), 132.8 (C_{Naph}), 132.9 (C_{Naph}), 133.1 (C_{Naph}), 145.9 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}).

***N*-Benzyl-*N*-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-aminoethyl-*tert*-butylcarbamate (438)**

Methode A: Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 536 mg *N*-(2-Benzylaminoethyl)*tert*-butylcarbamate (2.00 mmol, 1.0 eq.), 570 mg 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (2.40 mmol, 1.2 eq.) und 0.25 ml Triethylamin (182 mg, 1.80 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von FC (MTBE/Pentan 1:1) gereinigt. Es

wurden 657 mg Produkt (1.23 mmol, 75%, C₂₀H₂₅N₃O₆S, 435.494 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

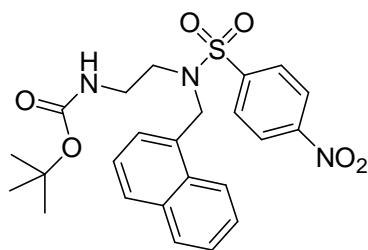
Methode B: Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 780 mg *N*-(2-Benzylaminoethyl)*tert*-butylcarbamate (3.00 mmol, 1.0 eq.), 796 mg 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (3.60 mmol, 1.2 eq.) und 0.51 ml Triethylamin (375 mg, 2.70 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt. Es wurden 413 mg Produkt (0.95 mmol, 32%, C₂₀H₂₅N₃O₆S, 435.494 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.11 (dd, 2H, *J* = 5.7 Hz, *J* = 11.5 Hz, NH-CH₂-CH₂-N), 3.29 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, NH-CH₂-CH₂-N), 4.42 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.59 (br s, 1H, NH), 7.23-7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 7.96-7.98 (m, 2H, H_{Ar}), 8.33-8.35 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 28.3 (C(CH₃)₃), 39.0 (NH-CH₂-CH₂-N), 48.0 (NH-CH₂-CH₂-N), 52.6 (CH₂-Ph), 79.6 (C(CH₃)₃), 124.4 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (4 x CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 145.5 (C_{Ar}), 150.0 (C_{Ar}), 155.7 (C(O)).

MS (ESI): *m/z* = 435.15 [M+H]⁺.

MS (EI): *m/z* (%) = 362 (3, [M-Boc]⁺), 249 (75), 193 (100), 120 (31), 91 (68), 57 (36).

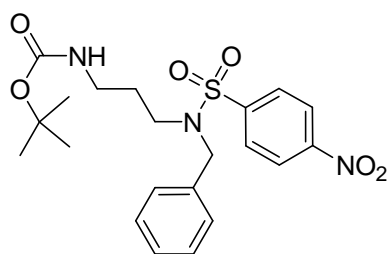
***N*-(Naphthalin-1-ylmethyl)-4-(nitrophenylsulfonyl)-2-aminoethyl-*tert*-butylcarbamate (441)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 400 mg (2-((Naphthalin-1-ylmethyl)amino)ethyl)-*N*-*tert*-butylcarbamate (1.33 mmol, 1.0 eq.) und 354 mg 4-Nitrobenzen-sulfonsäurechlorid (**353**) (1.60 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 0.23 ml Triethylamin (166 mg, 1.19 mmol, 0.9 eq.)

hergestellt. Das Rohprodukt wird mittels FC (MTBE/Pentan 7:3) gereinigt und 430 mg Produkt (0.89 mmol, 67%, $C_{24}H_{27}N_3O_6S$, 485.553 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.87 (dd, 2H, $J = 5.6$ Hz, $J = 11.5$ Hz, Boc-NH-CH₂-CH₂-N), 3.27 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, Boc-NH-CH₂-CH₂-N), 4.38 (br s, 1H, NH), 4.79 (s, 2H, CH₂-Naph), 7.31-7.39 (m, 2H, H_{Naph}), 7.50-7.59 (m, 2H, H_{Naph}), 7.83 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Naph}), 7.96-7.99 (m, 2H, H_{Ar}), 8.21 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{Naph}), 8.30-8.32 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 28.3 ($C(CH_3)_3$), 39.5 (Boc-NH-CH₂-CH₂-N), 48.3 (Boc-NH-CH₂-CH₂-N), 52.1 (CH₂-Naph), 77.2 ($C(CH_3)_3$), 123.3 (CH_{Naph}), 124.3 (2 x CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Naph}), 126.3 (CH_{Naph}), 127.0 (CH_{Naph}), 128.1 (CH_{Naph}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Naph}), 129.7 (CH_{Naph}), 129.9 (C_{Naph}), 131.5 (C_{Naph}), 133.8 (C_{Naph}), 144.1 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 152.5 (C(O)).

***N*-Benzyl-*N*-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-aminopropyl-*tert*-butylcarbamate (439)**

Methode A: Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 500 mg *N*-(3-Benzylaminopropyl)-*tert*-butylcarbamate (1.89 mmol, 1.0 eq.), 500 mg 4-Nitrobenzen-sulfonsäurechlorid (**353**) (2.27 mmol, 1.0 eq.) und 0.24 ml Triethylamin (172 mg, 1.70 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Roh-

produkt wird mit Hilfe von FC (MTBE/Pentan 2:1 → MTBE/Pentan 1:1 → MTBE 100%) gereinigt. Es wurden 762 mg Produkt (1.69 mmol, 90%, $C_{21}H_{27}N_3O_6S$, 449.521 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

Methode B: Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.53 g *N*-(3-Benzylamino-propyl)*tert*-butylcarbammat (5.79 mmol, 1.0 eq.), 1.41 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (6.37 mmol, 1.2 eq.) und 0.72 ml Triethylamin (527 mg, 5.21 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt und 1.39 g Produkt (3.09 mmol, 54%, C₂₁H₂₇N₃O₆S, 449.521 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

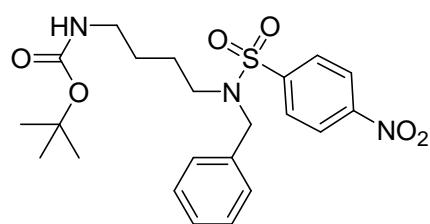
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48-1.52 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.97-3.00 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.18-3.22 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.35 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.62 (m, 1H, NH), 7.20-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 7.95-7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 8.32-8.34 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100.5 MHz, CDCl₃): δ 28.3 (C(CH₃)₃), 28.7 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 37.2 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 46.0 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 52.4 (CH₂-Ph), 79.2 (C(CH₃)₃), 124.4 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 145.5 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 155.9 (C(O)).

MS (ESI): *m/z* = 449.96 [M+H]⁺.

MS (EI): *m/z* (%) = 376 (40, [M-Boc]⁺), 305 (35, [M-(4-Nitrophenylsulfonyl)]⁺), 263 (99), 208 (58), 207 (100), 163 (72), 146 (69), 133 (35), 120 (63), 91 (66).

***N*-Benzyl-*N*-(4-nitrophenylsulfonyl)-4-aminobutyl-*tert*-butylcarbammat (**440**)**



Methode A: Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 500 mg *N*-(4-Benzylaminobutyl)*tert*-butylcarbammat (1.80 mmol, 1.0 eq.), 480 mg 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (2.16 mmol, 1.2 eq.) und 0.23 ml Triethylamin (164 mg, 1.62 mmol, 0.9 eq.) zur Reaktion gebracht.

Das Rohprodukt wurde mittels FC (MTBE/Pentan 1:1) gereinigt und 547 mg Produkt (1.18 mmol, 66%, C₂₂H₂₉N₃O₆S, 463.547 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

Methode B: Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.16 g *N*-(4-Benzylaminobutyl)*tert*-butylcarbammat (4.17 mmol, 1.0 eq.), 1.02 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid

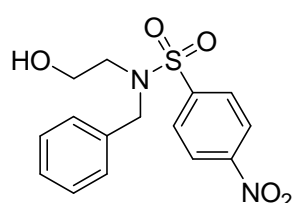
(353) (4.58 mmol, 1.2 eq.) und 0.52 ml Triethylamin (380 mg, 3.75 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH gereinigt. Es wurden 796 mg Produkt (1.72 mmol, 41%, $C_{22}H_{29}N_3O_6S$, 463.547 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30-1.39 (*m*, 4H, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N$), 1.42 (*s*, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.96-2.99 (*m*, 2H, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N$), 3.17 (*t*, 2H, $J = 7.2$ Hz, $NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N$), 4.36 (*s*, 2H, CH_2-Ph), 7.23-7.31 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.96-7.98 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.33-8.35 (*m*, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 25.6 ($NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N$), 27.1 ($NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N$), 28.5 ($C(CH_3)_3$), 39.8 ($NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N$), 48.2 ($NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N$), 52.3 (CH_2-Ph), 79.3 ($C(CH_3)_3$), 124.5 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (3 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 146.0 (C_{Ar}), 150.0 (C_{Ar}), 156.0 ($C(O)$).

MS (ESI): $m/z = 463.94$ $[M+H]^+$.

***N*-Benzyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (449)**

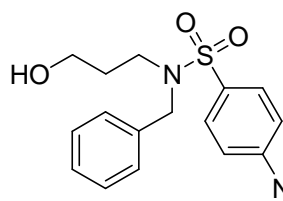


Die Verbindung wurde gemäß AAV11 wurden 1.83 g *N*-Benzyl-2-aminoethan-1-ol (12.1 mmol, 1.0 eq.) mit 3.21 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid **(353)** (14.5 mmol, 1.2 eq.) und 1.50 ml Triethylamin (1.10 g, 10.9 mmol, 0.9 eq.) versetzt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan 8:2) lieferte 2.27 g *N*-Benzyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (6.80 mmol, 56%, $C_{15}H_{16}N_2O_4S$, 336.363 g/mol) als gelben Feststoff.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.29 (*t*, 2H, $J = 5.5$ Hz, $HO-CH_2-CH_2-N$), 3.51 (*q*, 2H, $J = 5.5$ Hz, $HO-CH_2-CH_2-N$), 4.40 (*s*, 2H, CH_2-Ph), 7.20-7.28 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.97 (*d*, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{Ar}), 8.30 (*d*, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{Ar}).

Das Proton der OH-Gruppe ist im Spektrum nicht aufgelöst.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 50.2 ($HO-CH_2-CH_2-N$), 52.9 (CH_2-Ph), 60.5 ($HO-CH_2-CH_2-N$), 124.3 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 145.5 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}).

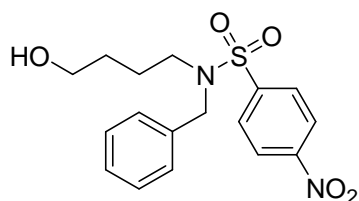
***N*-Benzyl-*N*-(3-hydroxypropyl)-4-nitrobenzensulfonamid (450)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 4.35 g *N*-Benzyl-3-aminopropan-1-ol (9.00 mmol, 1.0 eq.) und 2.39 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (10.8 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 1.12 ml Triethylamin (0.82 g, 8.10 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan 9:1) lieferte 1.44 g Produkt (4.11 mmol, 45%, C₁₆H₁₈N₂O₅S, 350.389 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (*quin*, 2H, *J* = 6.3 Hz, HO-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.30 (*t*, 2H, *J* = 6.8 Hz, HO-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.51-3.52 (*m*, 2H, HO-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.36 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 7.19-7.28 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.93-7.97 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.29-8.33 (*m*, 2H, H_{Ar}).

Das Proton der OH-Gruppe ist im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 30.9 (HO-CH₂-CH₂-CH₂-N), 45.3 (HO-CH₂-CH₂-CH₂-N), 52.6 (CH₂-Ph), 58.7 (HO-CH₂-CH₂-CH₂-N), 124.4 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 145.5 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}).

***N*-Benzyl-*N*-(4-hydroxybutyl)-4-nitrobenzensulfonamid (451)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.00 g *N*-Benzyl-4-aminobutan-1-ol (als Rohproduktgemisch eingesetzt) (5.58 mmol, 1.0 eq.) und 1.48 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (6.70 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 0.70 ml Triethylamin (0.51 g, 5.02 mmol, 0.9 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Isohexan 9:1) lieferte 260 mg *N*-Benzyl-*N*-(4-hydroxybutyl)-4-nitrobenzensulfonamid (0.71 mmol, 13%, C₁₇H₂₀N₂O₅S, 364.416 g/mol) als orangenen Feststoff sowie 852 mg *N*-(4-Hydroxybutyl)-4-nitrobenzensulfonamid (2.34 mmol, 42%, C₁₀H₁₄N₂O₅S, 274.294 g/mol) als Nebenprodukt in Form eines gelben, kristallinen Feststoffs..

***N*-Benzyl-*N*-(4-hydroxybutyl)-4-nitrobenzensulfonamid:**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.39-1.43 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 1.44-1.49 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.21 (*dd*, 2H, *J* = 6.5 Hz, *J* = 8.2 Hz, N-CH₂-CH₂-

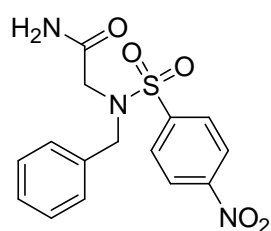
CH₂-CH₂-OH), 3.50 (*t*, 2H, *J* = 6.1 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 4.38 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 7.23-7.31 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.97-7.99 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.33-8.34 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 24.6 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 30.5 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 44.3 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 52.6 (CH₂-Ph), 62.1 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 123.5 (2 x CH_{Ar}), 125.6 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (4 x CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 145.6 (C_{Ar}), 151.9 (C_{Ar}).

***N*-(4-Hydroxybutyl)-4-nitrobenzensulfonamid:**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.33-1.44 (*m*, 4H, HN-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 2.80 (*dd*, 2H, *J* = 6.7 Hz, *J* = 12.8 Hz, CH₂), 3.30-3.34 (*m*, 2H, CH₂ liegt unter dem Wassersignalepeak), 4.34 (*t*, 1H, *J* = 5.1 Hz, OH), 7.93 (*t*, 1H, *J* = 5.7 Hz, NH), 8.02-8.05 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.39-8.43 (*m*, 2H, H_{Ar}).

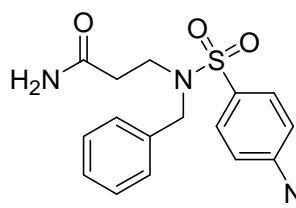
***N*-Benzyl-*N*-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-aminoacetamid (452)**



Gemäß AAV11 aus 1.50 g 2-Benzylaminoacetamid (9.14 mmol, 1.0 eq.), 2.43 g 4-Nitrobenzensulfonsäurechlorid (**353**) (10.9 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 1.14 ml Triethylamin (828 mg, 8.23 mmol, 0.90 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus MTBE gereinigt. Es wurden 1.14 g *N*-Benzyl-*N*-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-aminoacetamid (3.27 mmol, 36%, C₁₅H₁₅N₃O₅S, 349.362 g/mol) als weißer, amorpher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.81 (*s*, 2H, N-CH₂-C(O)NH₂), 4.47 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.35 (*s*, 1H, C(O)NHH), 5.78 (*s*, 1H, C(O)NHH), 7.27-7.29 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.33-7.35 (*m*, 3H, H_{Ar}), 8.04-8.05 (*s*, 2H, H_{Ar}), 8.37-8.38 (*m*, 2H, H_{Ar}).

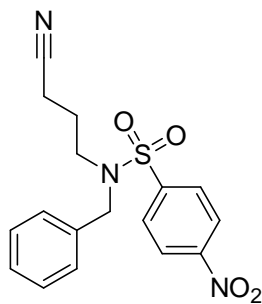
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 47.6 (CH₂-Ph), 51.2 (N-CH₂-C(O)NH₂), 124.1 (2 x CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 145.3 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 168.5 (C(O)).

N-Benzyl-N-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-aminopropionamid (453)

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 1.00 g 3-(Benzylamino)propionamid (8.60 mmol, 1.0 eq.), 2.28 g 4-Nitrobenzonsulfonsäurechlorid (**353**) (10.3 mmol, 1.2 eq.) unter Zugabe von 1.10 ml Triethylamin (800 mg, 7.74 mmol, 0.9 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus MTBE gereinigt und 1.00 g Produkt (2.75 mmol, 32%, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, 363.388 g/mol) als weißes Pulver erhalten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.36-2.39 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 3.46-3.49 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 4.40 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.35 (*d*, 2H, *J* = 16.9 Hz, N-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 7.25-7.27 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.33 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.97-7.99 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.34-8.35 (*m*, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 33.7 (N-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 44.1 (N-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 51.0 (CH₂-Ph), 124.6 (2 x CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 144.9 (C_{Ar}), 149.6 (C_{Ar}), 171.3 (C(O)).

N-Benzyl-N-(3-cyanopropyl)-4-nitrobenzensulfonamid (454)

Die Verbindung wurde gemäß AAV11 aus 2.50 g 4-(Benzylamino)butyronitril (14.3 mmol, 1.0 eq.) und 2.91 g 4-Nitrobenzonsulfonsäurechlorid (**353**) (13.1 mmol, 0.91 eq.) unter Zugabe von 2.87 ml Triethylamin (2.10 g, 20.7 mmol, 1.44 eq.) erhalten. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus MTBE gereinigt. Es wurden 2.45 g Produkt (6.82 mmol, 48%, $C_{17}H_{17}N_3O_4S$, 359.399 g/mol) als hellgelber Feststoff erhalten.

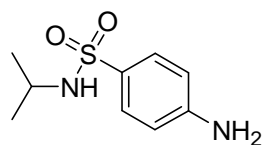
1H -NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.52-1.58 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 2.32 (*t*, 2H, *J* = 7.2 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 3.20-3.23 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 4.41 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 7.31-7.37 (*m*, 5H, H_{Ar}), 8.12-8.14 (*m*, 2H, H_{Ar}), 8.41-8.43 (*m*, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 23.9 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 47.1 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CN), 51.7 (CH₂-Ph), 119.7 (CN), 124.6 (2 x CH_{Ar}), 127.7

(CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 144.4 (C_{Ar}), 149.7 (C_{Ar}).

MS (ESI): m/z = 360 [M+H]⁺, 382 [M+Na]⁺, 387 [M+K]⁺, 403 [M+NH₄]⁺.

4-Amino-*N*-isopropylbenzensulfonamid (369)

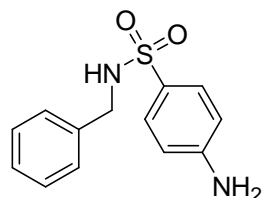


Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 900 mg *N*-Isopropyl-4-nitrobenzensulfonamid (3.68 mmol, 1.0 eq.) und 4.14 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (18.4 mmol, 5.0 eq.) erhalten. Es wurden 780 mg Produkt (3.64 mmol, 99%, C₉H₁₄N₂O₂S, 214.285 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (*d*, 6H, J = 6.5 Hz, (CH₃)₂-CH-NH), 3.11 (*qd*, 1H, J = 6.6 Hz, J = 13.2 Hz, (CH₃)₂-CH-NH), 5.84 (*s*, 2H, NH₂), 6.59-6.61 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.00 (*d*, 1H, J = 7.1 Hz, (CH₃)₂-CH-NH), 7.40-7.43 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 23.1 ((CH₃)₂-CH-NH), 44.8 ((CH₃)₂-CH-NH), 112.6 (2 x CH_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 152.2 (C_{Ar}).

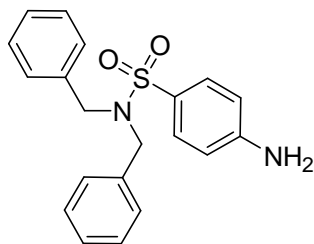
4-Amino-*N*-benzylbenzensulfonamid (370)



Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 1.00 g *N*-Benzyl-4-nitrobenzensulfonamid (3.40 mmol, 1.0 eq.) und 3.90 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (17.1 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 878 mg Produkt (3.35 mmol, 98%, C₁₃H₁₄N₂O₂S, 262.328 g/mol) als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-d₆): δ 2.86 (*s*, 1H, NH), 4.03 (*d*, 2H, J = 6.6 Hz, CH₂-Ph), 5.47 (*s*, 2H, NH₂), 6.73-6.77 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.20-7.33 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.55-7.59 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ 47.7 (CH₂-Ph), 114.0 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 129.8 (2 x CH_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 153.3 (C_{Ar}).

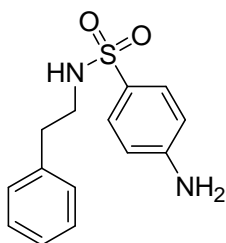
4-Amino-*N,N*-dibenzylbenzensulfonamid (458)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 3.00 g *N,N*-Dibenzyl-4-nitrobenzensulfonamid (7.84 mmol, 1.0 eq.) und 8.83 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (39.2 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 2.65 g 4-Amino-*N,N*-dibenzylbenzensulfonamid (7.52 mmol, 96%, $C_{20}H_{20}N_2O_2S$, 352.450 g/mol) als hellgelber

Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.19 (s, 2H, NH_2), 4.29 (s, 4H, 2 x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.66-6.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.07-7.10 (m, 4H, H_{Ar}), 7.21-7.23 (m, 6H, H_{Ar}), 7.61-7.64 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 50.4 (2 x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 133.9 (2 x CH_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (4 x CH_{Ar}), 128.5 (4 x CH_{Ar} und C_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 135.9 (2 x C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}).

4-Amino-*N*-phenylethylbenzensulfonamid (371)

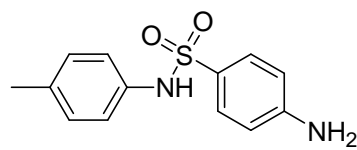
Die Verbindugn wurde gemäß AAV1 aus 1.19 g *N*-Phenylethyl-4-nitrobenzensulfonamid (3.87 mmol, 1.0 eq.) sowie 4.36 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (19.4 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 1.09 g Produkt (3.94 mmol, 98%, $C_{14}H_{16}N_2O_2S$, 276.354 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.75 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 3.18 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 6.65 (m, 2H, H_{Ar}), 7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 7.57 (m, 2H, H_{Ar}).

Die Protonen der Aminofunktion und des Sulfonamides werden nicht aufgelöst.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 35.7 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 44.1 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 126.7 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar} und C_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.3 (2 x CH_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 150.4 (C_{Ar}).

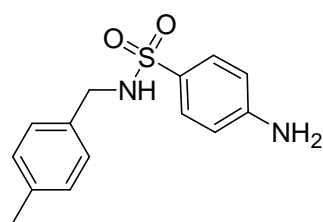
MS (EI): m/z (%) = 276 (53, $[\text{M}]^+$), 185 (100, $[\text{M-Phenylamin}+\text{H}]^+$), 157 (22), 92 (41, $[\text{Phenylamin}]^+$).

4-Amino-*N*-*p*-tolylbenzensulfonamid (372)

Die Verbindung wurde gemäß AAV12 aus 800 mg 4-Nitro-*N*-*p*-tolylbenzensulfonamid (2.74 mmol, 1.0 eq.), 717 mg Zink (10.9 mmol, 4.0 eq.) und 147 mg NH₄Cl (2.74 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE) erbrachte 600 mg Produkt (2.29 mmol, 83%, C₁₃H₁₄N₂O₂S, 262.327 g/mol) als beigen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.17 (s, 3H, CH₃), 5.90 (s, 2H, NH₂), 6.50-6.52 (m, 2H, H_{Ar}), 6.93-7.00 (m, 4H, H_{Ar}), 7.33-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 9.63 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.2 (CH₃), 112.4 (2 x CH_{Ar}), 119.9 (2 x CH_{Ar}), 124.4 (C_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 129.3 (2 x CH_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 152.6 (C_{Ar}).

4-Amino-*N*-(4-methylbenzyl)benzensulfonamid (373)

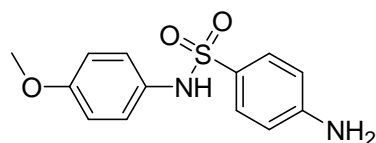
Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 600 mg *N*-(4-Methylbenzyl)-4-nitrobenzensulfonamid (1.96 mmol, 1.0 eq.) und 2.21 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (9.80 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 482 mg Produkt (1.74 mmol, 88%, C₁₄H₁₆N₂O₂S, 276.354 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.31 (s, 3H, CH₃), 4.04 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz, CH₂-Ph), 6.68-6.69 (m, 2H, H_{Ar}), 7.09-7.10 (m, 4H, H_{Ar}), 7.64-7.66 (m, 2H, H_{Ar}).

Die Protonen der Amino- und Amidgruppe sind im Spektrum nicht aufgelöst.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.1 (CH₃), 46.9 (Ph-CH₂-NH), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (3 x CH_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 137.6 (2 x C_{Ar}), 150.5 (C_{Ar}).

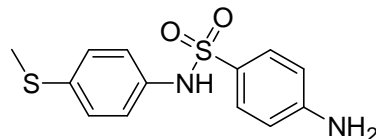
MS (EI): *m/z* (%) = 276 (100, [M]⁺), 157 (60), 140 (55), 120 (69), 108 (38), 105 (40), 93 (43).

4-Amino-*N*-(4-methoxyphenyl)benzensulfonamid (374)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 500 mg *N*-(4-Methoxyphenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (1.62 mmol, 1.0 eq.) und 1.82 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (8.10 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 426 mg Produkt (1.53 mmol, 95%, C₁₃H₁₄N₂O₃S, 278.327 g/mol) als beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz, NH₂), 4.15 (br s, 1H, NH), 6.67-6.69 (*m*, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{Ar}), 6.79-6.81 (*m*, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{Ar}), 7.10-7.12 (*m*, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar}), 7.63-7.65 (*d*, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{Ar}).

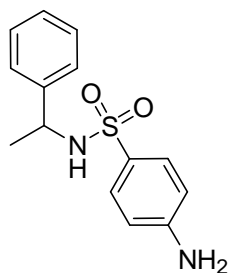
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 55.3 (CH₃), 114.0 (2 x CH_{Ar}), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 129.3 (2 x CH_{Ar}), 150.5 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}).

***N*-(4-Methylsulfanylphenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (375)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 700 mg *N*-(4-Methylsulfanylphenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (2.16 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 2.43 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (10.8 mmol, 5.0 eq.) erhalten. Es wurden 462 mg Produkt (1.57 mmol, 73%, C₁₃H₁₄N₂O₂S₂, 294.393 g/mol) als orange-beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.43 (s, 3H, CH₃), 4.10 (br s, 1H, NH), 6.45 (br s, 2H, NH₂), 6.57-6.59 (*d*, 2H, H_{Ar}), 6.98-6.99 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.10-7.13 (*d*, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.52 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 16.2 (CH₃), 113.9 (2 x CH_{Ar}), 122.7 (2 x CH_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 150.7 (C_{Ar}).

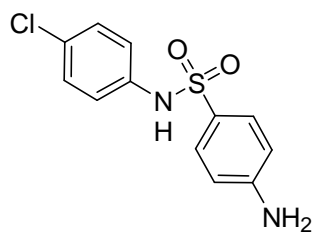
4-Amino-*N*-(1-phenylethyl)benzensulfonamid (376)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 500 mg *N*-(1-Phenylethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (1.63 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 1.84 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (8.15 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Es wurden 440 mg Produkt (1.45 mmol, 98%, C₁₄H₁₆N₂O₂S, 276.354 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (*d*, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 4.10 (*br s*, 2H, NH₂), 4.40 (*quin*, 1H, *J* = 6.8 Hz, CH), 4.68 (*d*, 1H, *J* = 6.7 Hz, NH), 6.56-6.58 (*m*, 2H, *J* = 6.8 Hz, H_{Ar}), 7.11-7.26 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.50-7.52 (*d*, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 23.5 (CH₃-CH-NH), 53.4 (CH₃-CH-NH), 113.9 (2 x CH_{Ar}), 126.1 (2 x CH_{Ar}), 127.4 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 150.3 (C_{Ar}).

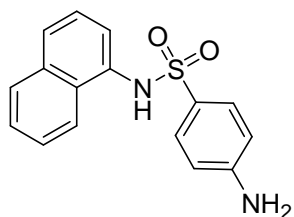
MS (EI): *m/z* (%) = 276 (100, [M]⁺), 261 (95), 157 (27), 120 (43, [1-Phenylethylamin]⁺), 108 (28), 105 (36, [Ethylbenzen]⁺).

4-Amino-*N*-(4-chlorophenyl)benzensulfonamid (377)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 320 mg *N*-(4-Chlorphenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (1.13 mmol, 1.0 eq.) und 1.27 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (5.65 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 267 mg Produkt (0.90 mmol, 80%, C₁₂H₁₁ClN₂O₂S, 282.746 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.99 (*s*, 1H, NH), 5.87 (*br s*, 2H, NH₂), 6.98-7.00 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.11-7.14 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.22-7.27 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.68-7.70 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 112.1 (2 x CH_{Ar}), 126.3 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 141.6 (C_{Ar}), 149.7 (C_{Ar}).

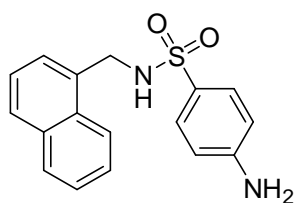
4-Amino-*N*-(naphthalin-1-yl)benzensulfonamid (378)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 250 mg *N*-(Naphthalin-1-yl)-4-nitrobenzensulfonamid (0.80 mmol, 1.0 eq.) sowie 900 mg Zinn(II)chlorid-Dihydrat (4.00 mmol, 5.0 eq.) erhalten. Es wurden 224 mg Produkt (0.75 mmol, 98%, C₁₆H₁₄N₂O₂S, 298.359 g/mol) als rot-brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 5.90 (s, 2H, NH₂), 6.46-6.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.18 (m, 1H, H_{Naph}), 7.29-7.32 (m, 2H, H_{Naph}), 7.37 (m, 1H, H_{Naph}), 7.42-7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.72 (m, 1H, H_{Naph}), 7.85-7.87 (m, 1H, H_{Naph}), 8.09 (m, 1H, H_{Naph}), 9.73 (m, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 112.5 (2 x CH_{Ar}), 122.3 (CH_{Naph}), 123.4 (CH_{Naph}), 124.9 (CH_{Naph}), 125.5 (CH_{Naph}), 125.8 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.1 (CH_{Naph}), 127.8 (C_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (C_{Naph}), 133.2 (C_{Naph}), 133.9 (C_{Naph}), 152.7 (C_{Ar}).

MS (EI): *m/z* (%) = 299 (100, [M+H]⁺), 235 (10, 158 (14), 143 (34, [1-Naphthylamin]⁺) 115 (8).

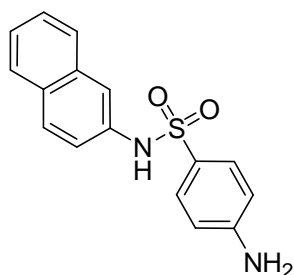
4-Amino-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)benzensulfonamid (379)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 900 mg *N*-(Naphthalin-1-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (2.63 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 2.95 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (13.2 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 823 mg Produkt (2.63 mmol, 100%, C₁₇H₁₆N₂O₂S) als gelb-brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4.29 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂-Naph), 6.02 (br s, 2H, NH₂), 6.66-6.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41-7.43 (m, 2H, H_{Naph}), 7.51-7.55 (m, 4H, H_{Naph} und H_{Ar}), 7.65 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz, NH), 7.83-7.87 (m, 1H, H_{Naph}), 7.92-7.95 (m, 1H, H_{Naph}), 8.04-8.07 (m, 1H, H_{Naph}).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 44.3 ($\text{CH}_2\text{-Naph}$), 112.6 (2 x CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Naph}), 125.1 (CH_{Naph}), 125.3 (CH_{Naph}), 125.6 (CH_{Naph}), 126.0 (CH_{Naph}), 126.4 (CH_{Naph}), 127.9 (CH_{Naph}), 128.3 (C_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 130.9 (C_{Naph}), 133.0 (C_{Naph}), 133.1 (C_{Naph}), 152.4 (C_{Ar}).

4-Amino-*N*-(naphthalin-2-yl)benzensulfonamid (380)



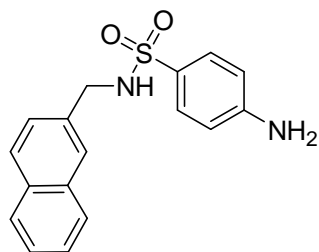
Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 1.13 g *N*-(Naphthalin-2-yl)-4-nitrobenzensulfonamid (3.44 mmol, 1.0 eq.) und 3.87 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (17.2 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 759 mg Produkt (2.54 mmol, 74%, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 298.359 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 5.90 (s, 2H, NH_2), 6.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.26 (m, 1H, H_{Naph}), 7.31-7.35 (m, 1H, H_{Naph}), 7.38-7.43 (m, 3H, 1 x H_{Ar} und 2 x H_{Naph}), 7.49 (m, 1H, H_{Naph}), 7.70-7.78 (m, 3H, 1 x H_{Ar} und 2 x H_{Naph}), 10.07 (m, 1H, NH).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 113.1 (2 x CH_{Ar}), 115.5 (CH_{Naph}), 120.6 (CH_{Naph}), 124.7 (CH_{Naph}), 125.2 (CH_{Naph}), 127.1 (CH_{Naph}), 127.5 (CH_{Naph}), 128.0 (C_{Ar}), 129.3 (2 x CH_{Ar} und CH_{Naph}), 130.2 (C_{Naph}), 133.8 (C_{Naph}), 136.7 (C_{Naph}), 153.4 (C_{Ar}).

MS (CI): m/z (%) = 299 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 234 (10), 156 (22, $[\text{M-Naphthylamin}]^+$), 143 (20, $[\text{2-Naphthylamin}]^+$), 115 (12).

4-Amino-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)benzensulfonamid (381)

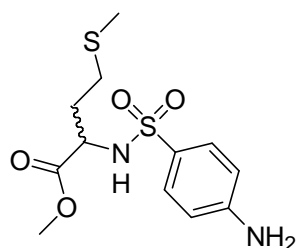


Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 2.55 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (11.4 mmol, 5.0 eq.) und 777 mg *N*-(Naphthalin-2-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (2.27 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Es wurden 601 mg Produkt (1.95 mmol, 85%, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 312 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.04 (d, 2H, J = 6.4 Hz, $\text{CH}_2\text{-Naph}$), 5.95 (s, 2H, NH_2), 6.61-6.63 (s, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.41 (m, 1H, H_{Naph}), 7.45-7.51 (m, 4H, H_{Naph} und H_{Ar}), 7.73-7.76 (m, 2H, H_{Naph}), 7.83-7.89 (m, 3H, H_{Naph} und NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 46.8 ($\text{CH}_2\text{-Naph}$), 113.2 (2 x CH_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 126.3 (CH_{Naph}), 126.4 (CH_{Naph}), 126.6 (CH_{Naph}), 126.7 (CH_{Naph}), 128.0 (CH_{Naph}), 128.1 (CH_{Naph}), 128.3 (CH_{Naph}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 132.7 (C_{Naph}), 133.3 (C_{Naph}), 136.2 (CH_{Naph}), 153.1 (C_{Ar}).

(4-Aminophenylsulfonylamino)-(DL)-methioninmethylester (401)



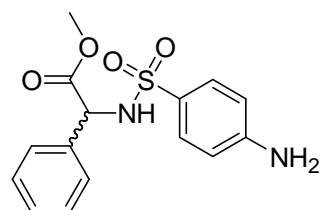
Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 1.00 g (*DL*)-(4-Nitrophenylsulfonylamino)methioninmethylester (2.87 mmol, 1.0 eq.) und 3.23 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (14.3 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 831 mg Produkt (2.61 mmol, 91%, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 318.412 g/mol) als gelbes, viskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.80 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 1.94 (*s*, 3H, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 2.24-2.42 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 3.46 (*s*, 3H, OCH_3), 3.77-3.85 (*m*, 1H, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 5.93 (*br s*, 2H, NH_2), 6.56-6.59 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.38 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.82-7.85 (*d*, 1H, $J = 8.9$ Hz, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 14.3 ($\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 29.0 ($\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 31.3 ($\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 51.7 (OCH_3), 54.1 ($\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 112.4 (2 x CH_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 128.3 (2 x C_{Ar}), 152.4 (C_{Ar}), 171.7 (C(O)).

MS (EI): m/z (%) = 318 (2, $[\text{M}]^+$), 259 (42, $[\text{M}-((\text{CH}_3)_2\text{S})]^+$), 172 (3, $[\text{4-Aminobenzen-sulfonamid}]^+$), 164 (27, $[\text{Methioninmethylester}+\text{H}]^+$), 163 (44, $[\text{Methioninmethylester}]^+$), 162 (100, $[\text{Methioninmethylester}-\text{H}]^+$), 157 (65), 156 (81), 114 (58), 108 (41), 92 (39), 88 (46, $[\text{Aminoessigsäuremethylester}]^+$), 61 (31).

(4-Aminophenylsulfonylamino)-(DL)-phenylglycinmethylester (402)

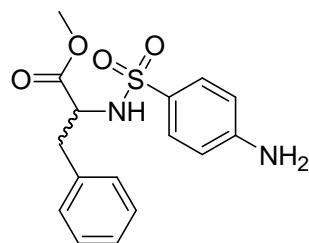


Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 3.23 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (14.3 mmol, 5.0 eq.) und 1.00 g (4-Nitrobenzen-sulfonylamino)-(DL)-phenyllessigsäuremethylester (2.87 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Es wurden 879 mg Produkt (2.74 mmol, 96%, $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 320.364 g/mol) als gelbes Öl erhalten, das beim Abkühlen auf RT auskristallisierte.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.45 (s, 3H, CH_3), 4.87 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, CH), 5.89 (s, 1H, NH_2), 6.53-6.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 7.36-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 8.35 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 52.1 (CH_3), 59.2 (CH), 112.3 (2 x CH_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 127.2 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 152.4 (C_{Ar}), 170.3 (C_{Ar}).

(4-Aminophenyl-sulfonylamino)-(DL)-phenylalaninmethylester (403)

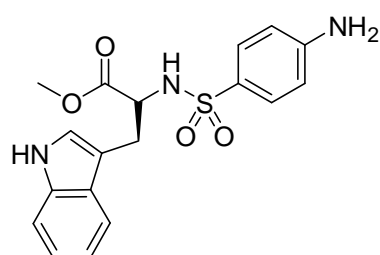


Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 3.08 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (13.7 mmol, 5.0 eq.) und 1.00 g 2-(4-Nitrobenzen-sulfonylamino)-(DL)-phenylalaninmethylester (2.74 mmol, 1.0 eq.) und hergestellt. Es wurden 723 mg Produkt (2.00 mmol, 73%, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 334.390 g/mol) als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.94 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}$), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 4.04-4.11 (m, 3H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}$ und NH_2), 4.98 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, NH), 6.50-6.53 (m, 2H, H_{Ar}), 6.99-7.02 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 7.41-7.44 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 39.3 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}$), 52.3 (OCH_3), 56.5 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}$), 113.9 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 150.7 (C-NH_2), 171.5 (C(O)).

N-(4-Aminophenyl-sulfonylamino)-(L)-tryptophanmethylester (404)

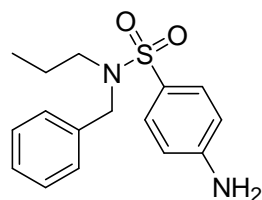


Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 560 mg N-(4-Nitrophenylsulfonylamino)-(L)-tryptophanmethylester (1.30 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 1.46 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (6.50 mmol, 5.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/MeOH 7:3) lieferte 391 mg Produkt (1.05 mmol, 81%, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 373.426 g/mol) als braunen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.87 (*dd*, 1H, $J = 6.4$ Hz, $J = 14.3$ Hz, CH_2), 3.00 (*dd*, 2H, $J = 8.4$ Hz, $J = 14.3$ Hz, CH_2), 3.31 (*s*, 3H, OCH_3), 3.87 (*dd*, 1H, $J = 14.2$ Hz, $J = 7.3$ Hz, CH), 5.90 (*s*, 2H, NH_2), 6.55-6.58 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.93-6.97 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.03-7.07 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.26 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.31-7.33 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.34-7.36 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.90 (*d*, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ar}), 10.80 (*s*, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 28.1 (CH_2), 51.4 (OCH_3), 56.6 (CH), 108.5 (CH_{Ind}), 111.3 (C_{Ind}), 112.4 (2 x CH_{Ar}), 117.7 (CH_{Ind}), 118.3 (CH_{Ind}), 120.8 (CH_{Ind}), 123.6 (CH_{Ind}), 125.4 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ind}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ind}), 152.5 (C_{Ar}), 171.5 ($\text{C}(\text{O})$).

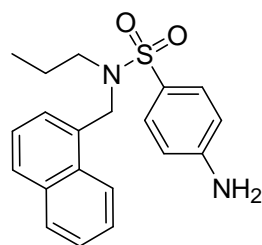
4-Amino-*N*-benzyl-*N*-propylbenzensulfonamid (455)



Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 1.56 g *N*-Benzyl-4-nitro-*N*-propylbenzensulfonamid (4.70 mmol, 1.0 eq.) und 5.28 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (23.4 mmol, 5.0 eq.) in 30 ml EtOAc hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (EtOAc/Pentan 1:1) lieferte 1.32 g Produkt (4.30 mmol, 91%, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 304.407 g/mol) als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.70 (*t*, 3H, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.34 (*sext*, 2H, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.04-2.99 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.12 (*br s*, 2H, NH_2), 4.28 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.71-6.67 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.32-7.25 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.63-7.60 (*m*, 2H, H_{Ar}).

4-Amino-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)-*N*-propylbenzensulfonamid (459)



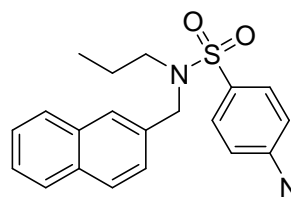
Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 1.50 g *N*-(Naphthalin-1-ylmethyl)-4-nitro-*N*-propylbenzensulfonamid (3.90 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 4.39 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (19.5 mmol, 5.0 eq.) in 30 ml EtOAc hergestellt. Es wurden 1.21 g Produkt (3.42 mmol, 88%, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 354.466 g/mol) als gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.39 (*t*, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 0.93-1.00 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.86-2.89 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.62 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-}$

Naph), 6.07 (s, 2H, NH₂), 6.74-6.76 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41-7.56 (m, 4H, H_{Naph}), 7.58-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.85-7.93 (m, 2H, H_{Naph}), 8.35-8.37 (m, 1H, H_{Naph}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 10.7 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 21.3 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 49.6 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 50.9 (CH₂-Naph), 112.9 (2 x CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Naph}), 123.8 (CH_{Naph}), 125.1 (CH_{Naph}), 125.7 (CH_{Naph}), 126.5 (CH_{Naph}), 127.2 (CH_{Naph}), 128.3 (CH_{Naph} und C_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 131.3 (C_{Naph}), 132.1 (C_{Naph}), 133.2 (C_{Naph}), 152.9 (C_{Ar}).

4-Amino-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)-*N*-propylbenzensulfonamid (460)

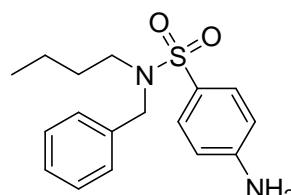


Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 1.50 g *N*-(Naphthalin-2-ylmethyl)-4-nitro-*N*-propylbenzensulfonamid (3.90 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 4.39 Zinn(II)chlorid-Dihydrat (19.5 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 1.19 g Produkt (3.37 mmol, 86%, C₂₀H₂₂N₂O₂S, 354.466 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.59 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-N), 1.19-1.29 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-N), 2.94-2.98 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-N), 4.37 (s, 2H, CH₂-Naph), 6.03 (s, 2H, NH₂), 6.69-6.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.49 (m, 3H, H_{Naph}), 7.52-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.77 (br s, 1H, H_{Naph}), 7.83-7.89 (m, 3H, H_{Naph}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 10.8 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 21.0 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 49.9 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 51.6 (CH₂-Naph), 112.8 (2 x CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Naph}), 125.7 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.1 (CH_{Naph}), 126.3 (CH_{Naph}), 127.4 (CH_{Naph}), 127.5 (C_{Ar}), 127.8 (CH_{Naph}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 132.2 (C_{Naph}), 132.7 (C_{Naph}), 135.2 (C_{Naph}), 152.8 (C_{Ar}).

4-Amino-*N*-benzyl-*N*-butylbenzensulfonamid (456)

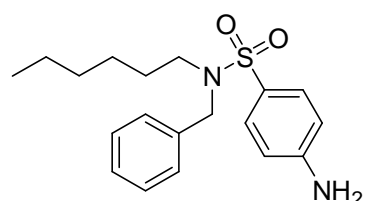


Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 2.50 g *N*-Benzyl-4-nitro-*N*-butylbenzensulfonamid (7.18 mmol, 1.0 eq.) in 25 ml EtOAc gelöst und 8.08 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (35.9 mmol, 5.0 eq.) zugegeben. Es wurden 2.01 g Produkt (6.32 mmol, 88%, C₁₇H₂₂N₂O₂S, 318.434 g/mol) als kristalliner, gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 0.66 (*t*, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.00-1.09 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.23-1.51 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.93-2.97 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.19 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.00 (*s*, 2H, NH_2), 6.65-6.67 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.34 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.46-7.48 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 13.3 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 19.1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 29.6 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 47.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 51.4 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 112.8 (2 x CH_{Ar}), 124.0 (C_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 152.7 (C_{Ar}).

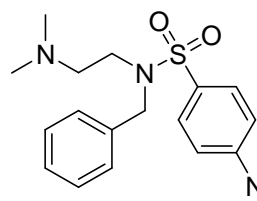
4-Amino-*N*-benzyl-*N*-hexylbenzensulfonamid (457)



Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 1.91 g *N*-Benzyl-*N*-hexyl-4-nitrobenzensulfonamid (5.10 mmol, 1.0 eq.) und 5.75 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (25.5 mmol, 5.0 eq.) in 20 ml EtOAc hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (EtOAc/Pentan 1:1) lieferte 1.57 g 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-hexylbenzensulfonamid (4.50 mmol, 88%, $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 346.487 g/mol) als hellgelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.80 (*t*, 3H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.05-1.17 (*m*, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.29-1.34 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.04 (*t*, 2H, $J = 7.7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.10 (*br s*, 2H, NH_2), 4.28 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.67-6.70 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.31 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.60-7.63 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.0 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 23.1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 26.2 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 27.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 32.3 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 46.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 51.3 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 125.3 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}).

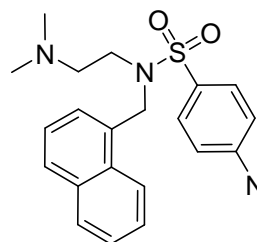
4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(2-dimethylaminoethyl)benzensulfonamid (461)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 1.00 g *N*-Benzyl-*N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (2.80 mmol, 1.0 eq.) in 20 ml EtOAc gelöst und 3.10 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (13.9 mmol, 5.0 eq.) zugefügt. Es wurden 796 mg Produkt (2.39 mmol, 86%, $C_{17}H_{23}N_3O_2S$, 333.484 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.94 (s, 6H, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-N$), 2.04-2.08 (m, 2H, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-N$), 3.01 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-N$), 4.20 (s, 2H, CH_2-Ph), 6.01 (s, 2H, NH_2), 6.59-6.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 7.47-7.48 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 45.6 ($(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-N$), 46.1 ($(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-N$), 52.5 (CH_2-Ph), 57.9 ($(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-N$), 113.4 (2 x CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 129.5 (2 x CH_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 153.5 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 334 (100, $[M+H]^+$).

4-Amino-*N*-(2-dimethylaminoethyl)-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)benzensulfonamid (463)

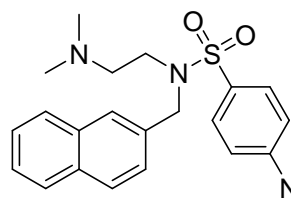
Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 907 mg *N*-(2-Dimethylaminoethyl)-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (2.19 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 2.46 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (10.9 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 435 mg Produkt (1.13 mmol, 52%, $C_{21}H_{25}N_3O_2S$, 383.507 g/mol) als brauner Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.70-1.72 (m, 2H, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-N$), 1.76 (s, 6H, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-N$), 2.96-2.99 (m, 2H, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-N$), 4.63 (s, 2H, CH_2-

Naph), 6.06 (s, 2H, NH₂), 6.70-6.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43-7.46 (m, 1H, H_{Naph}), 7.52-7.59 (m, 5H, 2 x H_{Ar} und 3 H_{Naph}), 7.88-7.96 (m, 2H, H_{Naph}), 8.30-8.31 (m, 1H, H_{Naph}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 44.8 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 45.5 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 51.1(CH₂-Naph), 57.5 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 112.9 (2 x CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Naph}), 123.8 (CH_{Naph}), 125.1 (CH_{Naph}), 125.8 (CH_{Naph}), 126.1 (CH_{Naph}), 127.5 (CH_{Naph}), 128.3 (CH_{Naph}), 128.4 (C_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 131.4 (C_{Naph}), 131.9 (C_{Naph}), 133.2 (C_{Naph}), 152.9 (C_{Ar}).

4-Amino-*N*-(2-dimethylaminoethyl)-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)benzensulfonamid (465)

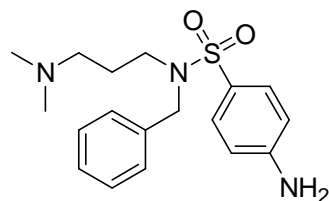


Die Verbindung wurde gemäß aus 1.50 g *N*-(2-Dimethylaminoethyl)-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (3.63 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 4.08 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (18.1 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Es wurden 1.32 g Produkt (3.43 mmol, 94%, C₂₁H₂₅N₃O₂S, 383.507 g/mol) als oranges, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.91 (s, 6H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 2.12 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 3.08 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 4.41 (s, 2H, CH₂-Naph), 6.69-6.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.50 (m, 3H, H_{Naph}), 7.53-7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.78 (s, 1H, H_{Naph}), 7.83-7.89 (m, 3H, H_{Naph}).

Die aminischen Protonen sind im Spektrum nicht aufgelöst.

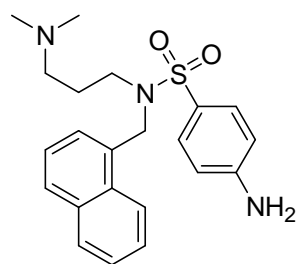
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 44.9 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 45.6 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 52.0 (CH₂-Naph), 57.3 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 112.8 (2 x CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.1 (CH_{Naph}), 126.6 (2 x CH_{Naph}), 127.5 (CH_{Naph} und C_{Ar}), 127.9 (CH_{Naph}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 132.3 (C_{Naph}), 132.7 (C_{Naph}), 135.0 (C_{Naph}), 152.9 (C_{Ar}).

4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)benzensulfonamid (462)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 4.47 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (19.9 mmol, 5.0 eq.) unter Zugabe von 1.50 g *N*-Benzyl-*N*-(3-(dimethylamino)propyl)-4-nitrobenzen-sulfonamid (3.97 mmol, 1.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/MeOH/NH₃ 6:4:0.1) lieferte 695 mg Produkt (2.00 mmol, 50%, C₁₈H₂₅N₃O₂S, 347.475 g/mol) als kristallinen, gelben Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.29-1.37 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.91 (*s*, 6H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.96 (*dd*, 2H, *J* = 4.9 Hz, *J* = 11.9 Hz, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.96-2.99 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.21 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.99 (*s*, 2H, NH₂), 6.65-6.68 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.33 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.46-7.48 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25.7 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 44.7 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 46.3 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 51.3 (CH₂-Ph), 56.1 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 112.8 (2 x CH_{Ar}), 124.0 (C_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 152.7 (C_{Ar}).

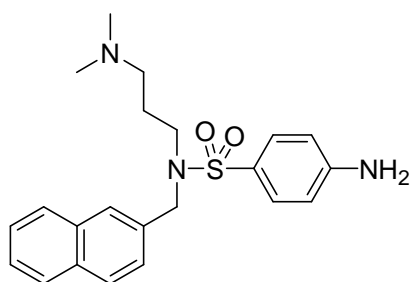
4-Amino-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)benzensulfonamid (464)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 570 mg Nitroverbindung **446** (1.33 mmol, 1.0 eq.), gelöst in 20 ml EtOH, unter Zugabe von 1.50 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) lieferte 292 mg Produkt (0.73 mmol, 55%, C₂₂H₂₇N₃O₂S, 397.534 g/mol) als orangenen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.97-0.99 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.72-1.75 (*m*, 8H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.91-2.94 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.62 (*s*, 2H, CH₂-Naph), 6.06 (*s*, 2H, NH₂), 6.69-6.72 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.60 (*m*, 5H, 3 x H_{Naph} und 2 x H_{Ar}), 7.87-7.95 (*m*, 2H, H_{Naph}), 8.36-8.38 (*m*, 2H, H_{Naph}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 26.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 44.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 46.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 53.2 ($\text{CH}_2\text{-Naph}$), 56.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 112.9 (2 x CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Naph}), 123.9 (CH_{Naph}), 125.2 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.2 (CH_{Naph}), 127.6 (CH_{Naph}), 128.4 (CH_{Naph}), 128.5 (C_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 131.5 (C_{Naph}), 132.0 (C_{Naph}), 133.3 (C_{Naph}), 153.0 (C_{Ar}).

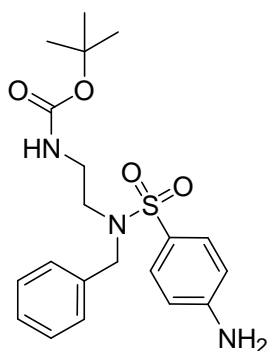
4-Amino-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)benzensulfonamid (466)



Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 1.10 g *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (2.57 mmol, 1.0 eq.) und 2.89 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (18.9 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH 20:1) gereinigt. Es wurde 388 mg Produkt (0.98 mmol, 38%, $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 397.534 g/mol) als oranges, hochviskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.32-1.39 (*m*, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.86 (*s*, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.94 (*t*, 2H, $J = 6.9$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.01-3.04 (*m*, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.38 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Naph}$), 6.04 (*s*, 2H, NH_2), 6.69-6.71 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.53 (*m*, 5H, H_{Naph}), 7.78 (*s*, 1H, H_{Naph}), 7.83-7.90 (*m*, 3H, H_{Naph} und 2 x H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 26.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 44.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 46.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 51.0 ($\text{CH}_2\text{-Naph}$), 56.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 112.9 (2 x CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 123.9 (CH_{Naph}), 125.2 (CH_{Naph}), 125.8 (CH_{Naph}), 126.2 (CH_{Naph}), 127.6 (CH_{Naph}), 128.4 (CH_{Naph}), 128.5 (CH_{Naph}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 131.5 (C_{Naph}), 132.0 (C_{Naph}), 133.3 (C_{Naph}), 153.0 (C_{Ar}).

***N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzyl-2-aminoethyl)*tert*-butylcarbamate (474)**

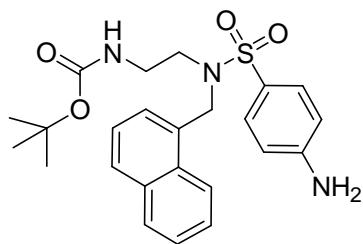
Die Verbindung wurde gemäß AAV12 aus 573 mg Nitroverbindung (1.31 mmol, 1.0 eq.), 344 mg Zink-Pulver (5.26 mmol, 4.0 eq.) und 263 mg NH_4Cl (2.36 mmol, 2.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (EtOAc/Pentan 1:1) lieferte 400 mg Produkt (0.99 mmol, 75%, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 405.511 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.05 (dd, 2H, $J = 5.5$ Hz, $J = 11.1$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.16 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.17 (s, 2H, NH_2), 4.27 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.70 (br s, 1H, NH), 6.69 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.59-7.61 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.3 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 48.1 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 53.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 79.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}), 155.8 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (ESI): $m/z = 405.99$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (EI): m/z (%) = 331(40, $[\text{M-Boc}]^+$), 276 (59), 249 (75), 193 (59), 157 (66), 156 (82), 149 (65), 140 (31), 120 (51), 108 (41), 92 (43), 91 (47), 56 (18).

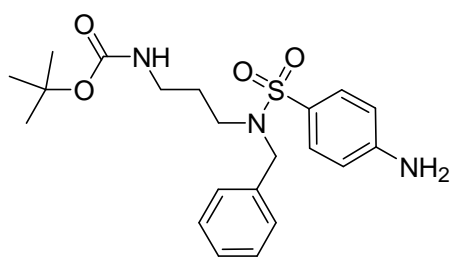
***N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)-2-aminoethyl)*tert*-butylcarbamate (477)**

Die Verbindung wurde gemäß AVV12 aus 262 mg Nitroverbindung **441** (0.54 mmol, 1.0 eq.) und 141 mg Zink-Pulver (2.16 mmol, 4.0 eq.) unter Zugabe von 58 mg NH_4Cl (1.08 mmol, 2.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/Pentan 8:2) lieferte 91 mg Produkt (0.20 mmol, 37%, $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 455.569 g/mol) als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.27 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.61-2.62 (m, 2H, CH_2), 2.97-3.03 (m, 2H, CH_2), 4.69 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Naph}$), 6.95-6.97 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.58 (m, 4H, H_{Naph}), 7.70-7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.88-7.97 (m, 2H, H_{Naph}), 8.27-8.28 (m, 1H, H_{Naph}), 8.37 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.9 (CH_2), 48.7 (CH_2), 50.8 ($\text{CH}_2\text{-Naph}$), 77.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 111.5 (2 x CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Naph}), 125.3 (CH_{Naph}), 126.2 (CH_{Naph}), 127.2 (CH_{Naph}), 128.4 (2 x CH_{Naph} und C_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Naph}), 131.1 (C_{Naph}), 131.6 (C_{Naph}), 133.3 (C_{Naph}), 155.5 (CH_{Ar}), 161.4 ($\text{C}(\text{O})$).

***N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzyl-3-aminopropyl-*tert*-butylcarbamate (475)**



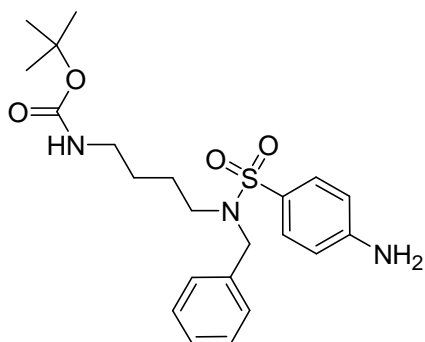
Die Verbindung wurde gemäß AAV12 wurden 600 mg *N*-Benzyl-*N*-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-aminopropyl-*tert*-butylcarbamate (1.47 mmol, 1.0 eq.) mit 385 mg Zinkpulver (5.88 mmol, 4.0 eq.) und 157 mg NH_4Cl (2.94 mmol, 2.0 eq.) zur Reaktion gebracht.

Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (EtOAc/Pentan 1:1) lieferte 563 mg Produkt (1.34 mmol, 91%, $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 419.538 g/mol) als hellgelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40-1.43 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.97 (dd, 1H, $J = 5.8$ Hz, $J = 11.9$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.08 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.20 (br s, 2H, NH_2), 4.22 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.67 (br s, 1H, NH), 6.66-6.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.51-7.61 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.6 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 37.1 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 45.7 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 52.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 78.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}), 155.9 ($\text{C}(\text{O})$).

MS (ESI): $m/z = 648.91$ ($2[\text{M-Boc}] + \text{H}^+$), 420.15 ($[\text{M} + \text{H}^+]$), 363.90 ($[\text{M} - (\text{tert-Butyl}) + \text{H}]^+$).

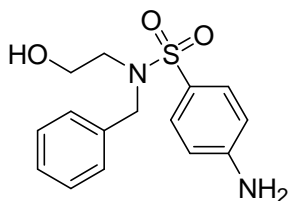
***N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzyl-4-aminobutyl-*tert*-butylcarbamate (476)**

Die Verbindung wurde gemäß AAV12 aus 512 mg *N*-Benzyl-*N*-(4-nitrophenylsulfonyl)-4-aminobutyl-*tert*-butylcarbamate (1.10 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 289 mg Zink (4.42 mmol, 4.0 eq.) und 117 mg NH₄Cl (2.21 mmol, 2.0 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (EtOAc/Pentan 1:1) lieferte 472 mg Produkt (1.08 mmol, 99%, C₂₂H₃₂N₃O₄S, 433.564 g/mol) als beigen Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.25-1.32 (*m*, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.41 (*s*, 9H, C(CH₃)₃), 2.90-2.91 (*m*, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.04 (*t*, 2H, *J* = 7.0 Hz, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.16 (*br s*, 2H, NH₂), 4.24 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 4.35 (*br s*, 1H, NH), 6.67-6.69 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.27-7.32 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.58-7.60 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 25.6 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 26.9 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 28.4 (C(CH₃)₃), 39.9 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 48.0 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 52.3 (CH₂-Ph), 79.0 (C(CH₃)₃), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 150.4 (C_{Ar}), 155.9 (C(O)).

MS (ESI): *m/z* = 434.13 [M+H]⁺.

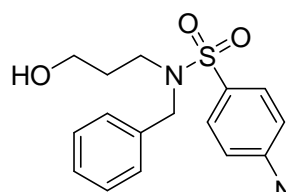
4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(2-hydroxyethyl)benzensulfonamid (470)

Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 1.56 g *N*-Benzyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-nitrobenzensulfonamid (4.70 mmol, 1.0 eq.) und 5.28 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (23.4 mmol, 5.0 eq.) in 30 ml EtOH hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (EtOAc/Pentan 1:1) lieferte 1.32 g Produkt (4.30 mmol, 91%, C₁₅H₁₈N₂O₃S, 306.380 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.20 (*dd*, 2H, $J = 4.1$ Hz, $J = 9.5$ Hz, HO-CH₂-CH₂-N), 3.46 (*q*, 2H, $J = 5.5$ Hz, HO-CH₂-CH₂-N), 4.19 (*br s*, 2H, NH₂), 4.31 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.69-6.71 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.34 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.62-7.64 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 50.7 (HO-CH₂-CH₂-N), 53.5 (CH₂-Ph), 61.0 (HO-CH₂-CH₂-N), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 150.7 (C_{Ar}).

4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(3-hydroxypropyl)benzensulfonamid (471)



Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus 6.43 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (28.5 mmol, 5.0 eq.) und 2.00 g *N*-Benzyl-*N*-(3-hydroxypropyl)-4-nitrobenzensulfonamid (5.70 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE) lieferte 689 mg 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(3-hydroxypropyl)benzensulfonamid (2.20 mmol, 39%, C₁₆H₂₀N₂O₃S, 320.407 g/mol) und 755 mg *N*-Benzyl-*N*-(4-aminophenylsulfonyl)-3-aminopropylacetat (2.10 mmol, 37%, C₁₈H₂₂N₂O₄S, 362.443 g/mol) als gelben Feststoff.

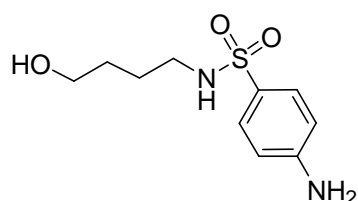
4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(3-hydroxypropyl)benzensulfonamid:

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.28-1.38 (*m*, 2H, OH-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 2.94-3.00 (*m*, 2H, OH-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 3.14 (*q*, 2H, $J = 5.8$ Hz, OH-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 4.15 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 4.30 (*t*, 1H, $J = 5.1$ Hz, OH-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), 5.97 (*s*, 2H, NH₂), 6.57-6.62 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.18-7.31 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.39-7.43 (*m*, 2H, H_{Ar}).

N-Benzyl-*N*-(4-aminophenylsulfonyl)-3-aminopropylacetat:

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.42-1.51 (*m*, 2H, AcO-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.84 (*s*, 3H, CH₃), 2.96 (*t*, 2H, $J = 7.3$ Hz, AcO-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.72 (*t*, 2H, $J = 6.3$ Hz, AcO-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.14 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.00 (*s*, 2H, NH₂), 6.58-6.62 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.31 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.40-7.44 (*m*, 2H, H_{Ar}).

4-Amino-*N*-(4-hydroxybutyl)benzensulfonamid



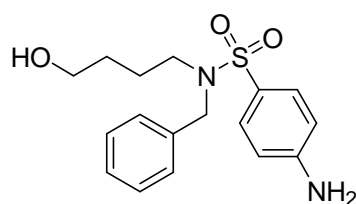
Die Verbindung wurde gemäß AAV1 wurden 1.03 g *N*-(4-hydroxybutyl)-4-nitrobenzensulfonamid (3.76 mmol, 1.0 eq.) in 20 ml EtOH gelöst und 4.23 g Zinn(II)chlorid-

Dihydrat (18.8 mmol, 5.0 eq.) zugefügt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/MeOH 9:1) lieferte 556 mg Produkt (2.28 mmol, 61%, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, 244.311 g/mol) als gelben, kristallinen Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.34-1.39 (*m*, 4H, OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 2.64 (*q*, 2H, *J* = 6.6 Hz, OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 4.33 (*dt*, 2H, *J* = 2.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 5.85 (*s*, 2H, NH₂), 6.59-6.61 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.41 (*m*, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 25.6 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 29.5 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 42.3 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 60.1 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 112.5 (2 x CH_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 152.2 (C_{Ar}).

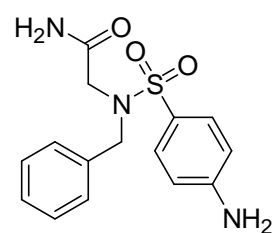
4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(4-hydroxybutyl)benzensulfonamid (472)



Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus in 10 ml EtOH gelösten 240 mg *N*-Benzyl-*N*-(4-hydroxybutyl)-4-nitrobenzensulfonamid (0.66 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 743 mg Zinn(II)chlorid-Dihydrat hergestellt. Es wurden 220 mg Produkt (0.65 mmol, 100%, $C_{17}H_{22}N_2O_3S$, 334.433 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.15-1.27 (*m*, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 2.93-2.96 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.18 (*dd*, 2H, *J* = 6.2 Hz, *J* = 11.4 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 4.18 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.02 (*br s*, 2H, NH₂), 6.63-6.65 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.34 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.45-7.47 (*m*, 2H, H_{Ar}).

N-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzylaminoacetamid (467)



Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus in 20 ml EtOH gelösten 1.00 g *N*-Benzyl-*N*-(4-nitrophenylsulfonyl)2-aminoacetamid (2.86 mmol, 1.0 eq.) und 3.22 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (14.3 mmol, 5.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/MeOH 9:1) lieferte 755 mg Produkt (2.36 mmol, 83%,

$C_{15}H_{17}N_3O_3S$, 319.379 g/mol) als hellgelben Feststoff. Als Nebenprodukt wurden 270 mg *N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzylelessigsäureethylester (0.77 mmol, 27%, $C_{17}H_{20}N_2O_4S$, 348.417 g/mol) in Form eines hellbraunen Öls erhalten.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.55 (s, 2H, N-CH₂-C(O)NH₂), 4.31 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.99 (s, 2H, NH₂), 6.62-6.63 (m, 2H, H_{Ar}), 6.94 (br s, 1H, N-CH₂-C(O)NHH), 7.01 (br s, 1H, N-CH₂-C(O)NHH), 7.24-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.48-7.50 (m, 2H, H_{Ar}).

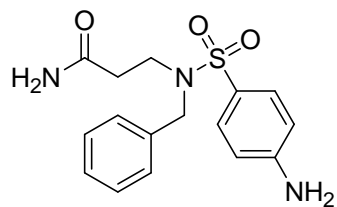
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 48.5 (N-CH₂-C(O)NH₂), 51.6 (CH₂-Ph), 112.7 (2 x CH_{Ar}), 123.9 (C_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 152.9 (C_{Ar}), 169.6 (C(O)NH₂).

***N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzylelessigsäureethylester:**

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.07 (t, 3H, J = 7.1 Hz, O-CH₂-CH₃), 3.79 (s, 2H, N-CH₂-COOEt), 3.91 (dd, 2H, J = 6.5 Hz, J = 13.6 Hz, O-CH₂-CH₃), 4.30 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.03 (s, 2H, NH₂), 6.63-6.65 (m, 2H, H_{Ar}), 7.23-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.47-7.49 (m, 2H, H_{Ar})

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 13.7 (O-CH₂-CH₃), 47.8 (N-CH₂-COOEt), 51.4 (CH₂-Ph), 60.5 (O-CH₂-CH₃), 112.7 (2 x CH_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 153.1 (C_{Ar}), 168.6 (C(O))

***N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzylaminopropionamid (468)**



Die Verbindung wurde gemäß AVV1 aus in 30 ml EtOH gelösten 900 mg *N*-Benzyl-*N*-(4-nitrophenylsulfonyl)-3-aminopropionamid (2.75 mmol, 1.0 eq.) und 3.10 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (13.8 mmol, 5.0 eq.) erhalten. Nach

Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE/MeOH 9:1) wurden 592 mg Produkt (1.78 mmol, 65%, $C_{16}H_{19}N_3O_3S$, 333.405 g/mol) als gelbes Öl erhalten. Es wurde auch 252 mg *N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzylpropionsäureethylester (0.70 mmol, 25%, $C_{18}H_{22}N_2O_4S$, 362.443 g/mol) als Nebenprodukt in Form eines braunen Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.10-2.13 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 3.12-3.16 (*m*, 2H, N-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 4.18 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.97 (*s*, 2H, NH₂), 6.61-6.63 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.70 (*br s*, 1H, N-CH₂-CH₂-C(O)NHH), 7.20 (*br s*, 1H, N-CH₂-CH₂-C(O)NHH), 7.23-7.31 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.42-7.44 (*m*, 2H, H_{Ar}).

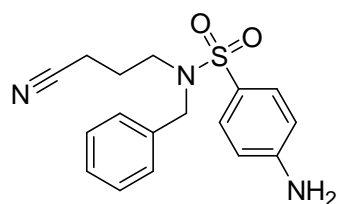
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 34.0 (N-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 44.2 (N-CH₂-CH₂-C(O)NH₂), 51.2 (CH₂-Ph), 112.8 (CH_{Ar}), 112.9 (CH_{Ar}), 123.8 (C_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 152.9 (C_{Ar}), 171.9 (C(O)NH₂).

***N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzylpropionsäureethylester**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (*dd*, 3H, $J = 4.0$ Hz, $J = 10.1$ Hz, O-CH₂-CH₃), 2.29 (*m*, 2H, CH₂), 3.23 (*m*, 2H, CH₂), 3.92 (*q*, 2H, $J = 7.1$ Hz, O-CH₂-CH₃), 4.22 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 6.03 (*s*, 2H, NH₂), 6.65-6.67 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.27-7.33 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.46-7.47 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 13.8 (O-CH₂-CH₃), 33.1 (N-CH₂-CH₂-COOEt), 43.5 (N-CH₂-CH₂-COOEt), 51.4 (CH₂-Ph), 60.0 (O-CH₂-CH₃), 112.8 (CH_{Ar}), 112.9 (CH_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 153.0 (C_{Ar}), 170.6 (COOEt).

4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(3-cyanpropyl)benzensulfonamid (469)



Methode A: Die Verbindung wurde gemäß AAV1 aus in 30 ml EtOAc gelösten 1.03 g *N*-Benzyl-*N*-(3-cyanpropyl)-4-nitrobenzensulfonamid (2.88 mmol, 1.0 eq.) und 3.24 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (14.4 mmol, 5.0 eq.) zugegeben. Als Produkt (2.55 mmol, 89%, C₁₇H₁₉N₃O₂S, 329.417 g/mol) wurden 841 mg gelber Feststoff erhalten.

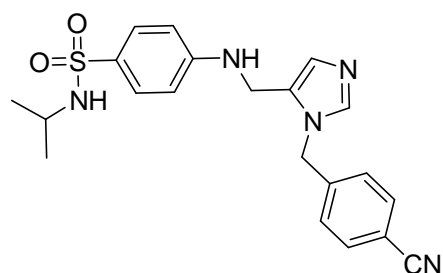
Methode B: Die Verbindung wurde gemäß AAV12 aus 1.40 g *N*-Benzyl-*N*-(3-cyanpropyl)-4-nitrobenzensulfonamid (3.90 mmol, 1.0 eq.), 1.02 g Zink (15.58 mmol, 4.0 eq.) sowie 417 mg NH₄Cl (7.79 mmol, 2.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (MTBE) lieferte 215 mg Produkt (0.66 mmol, 17%) als gelben FS.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.43-1.49 (*m*, 2H, $\text{NC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.23 (*t*, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{NC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.99-3.02 (*m*, 2H, $\text{NC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.17 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.62-6.64 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.32 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.44-7.45 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 13.4 ($\text{NC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 23.9 ($\text{NC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 46.9 ($\text{NC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 51.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 112.8 (2 x CH_{Ar}), 119.8 ($\text{NC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 123.4 (C_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 152.9 (C_{Ar}).

MS (ESI): $m/z = 360.06$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 377.06 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 382.02 [$\text{M}+\text{Na}^+$], 387.12 [$\text{M}+\text{K}^+$].

4-(3-(4-Cyanbenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)-*N*-isopropylbenzensulfonamid (382) {Schi-19049}



Gemäß AAV5a aus 315 mg 4-Amino-*N*-isopropylbenzensulfonamid (1.47 mmol, 1.0 eq.) und 310 mg Aldehyd **346** (1.47 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.21 ml Essigsäure (220 mg, 3.68 mmol, 2.5 eq.) sowie 436 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.06 mmol, 1.4 eq.)

hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 15:1) lieferte 122 mg Produkt (0.29 mmol, 20%, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 409.505 g/mol) als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.92 (*d*, 6H, $J = 6.5$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$), 3.11 (*qd*, 1H, $J = 6.6$ Hz, $J = 13.2$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$), 4.14 (*d*, 2H, $J = 5.4$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-Im}$), 5.36 (*s*, 2H, $\text{Im-CH}_2\text{-Ar}$), 6.56-6.58 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.67 (*t*, 1H, $J = 5.4$ Hz, H_{Im}), 6.95 (*s*, 1H, NH), 7.06-7.08 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.22-7.24 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.43-7.45 (*m*, 2H, H_{Im} und H_{Ar}), 7.76-7.78 (*m*, 2H, NH und H_{Ar}).

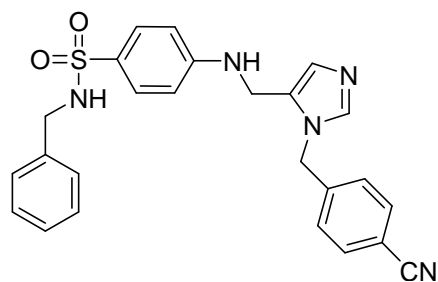
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 23.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$), 36.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$), 44.8 ($\text{NH-CH}_2\text{-Im}$), 47.1 ($\text{Im-CH}_2\text{-Ar}$), 110.2 (C_{Ar}), 111.2 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 127.5 (CH_{Im}), 127.6 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 132.5 (2 x CH_{Ar}), 138.8 (CH_{Im} und C_{Im}), 143.0 (C_{Ar}), 150.8 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 410 (7, $[M+H]^+$), 409 (29, $[M]^+$), 197 (18, $[4-((5\text{-Methyl-1}H\text{-imidazol-1-yl)methyl)benzonitril}]^+$), 196 (100, $[4-((5\text{-Methyl-1}H\text{-imidazol-1-yl)methyl)benzonitril-H}]^+$), 116 (29, $[4\text{-Methylbenzonitril}]^+$).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{21}H_{23}O_2N_5S$ $[M]^+$: 409.1572; gefunden: 409.1578.

IR (Reinsubstanz): ν 3382 (m), 3071 (w), 2969 (w), 2865 (w), 2769 (w), 2221 (w), 1597 (s), 1557 (m), 1524 (m), 1364 (s), 1336 (s), 1301 (s), 1128 (s), 1090 (s), 1015 (s), 921 (w), 892 (w), 841 (w), 817 (s), 773 (m), 745 (w), 669 (s), 635 (w), 613 (w), 578 (m), 561 (s), 539 (s), 508 (m), 480 (m), 428 (w).

***N*-4-Benzyl-4-((3-(4-cyanbenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)benzensulfonamid (335) {Schl-13027}**



Gemäß AAV5a aus 400 mg 4-Amino-*N*-benzylbenzensulfonamid (1.52 mmol, 1.0 eq.), 321 mg Aldehyd **346** (1.52 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.22 ml Essigsäure (228 mg, 3.80 mmol, 2.5 eq.) und 451 mg $NaBH(OAc)_3$ (2.13 mmol, 1.4 eq.) hergestellt.

Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 320 mg Produkt (0.70 mmol, 46%, $C_{25}H_{23}N_5O_2S$, 457.547 g/mol) als gelben Feststoff.

1H -NMR (400 MHz, Aceton- d_6): δ 2.85 (*m*, 2H, CH_2 -Ph), 4.02-4.06 (*d*, 2H, J = 4.8 Hz, $NH-CH_2$ -Im), 4.12 (*br s*, 2H, $Im-CH_2$ -Ar), 5.48 (*m*, 2H, H_{Ar}), 5.94 (*t*, 1H, J = 5.1 Hz, NH), 6.56-6.59 (*m*, 1H, NH), 6.66-6.68 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.01 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.22-7.31 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.56 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.72 (*m*, 3H, H_{Ar}).

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.85 (*d*, 2H, J = 6.4 Hz, CH_2 -Ph), 4.12 (*d*, 2H, J = 5.4 Hz, $NH-CH_2$ -Im), 5.34 (*s*, 2H, $Im-CH_2$ -Ar), 6.54-6.56 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.70 (*t*, 1H, J = 5.4 Hz, NH), 6.93 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.18-7.25 (*m*, 7H, H_{Ar}), 7.43-7.44 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.64 (*t*, 1H, J = 6.4 Hz, NH), 7.74-7.75 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.76 (*s*, 1H, H_{Im}).

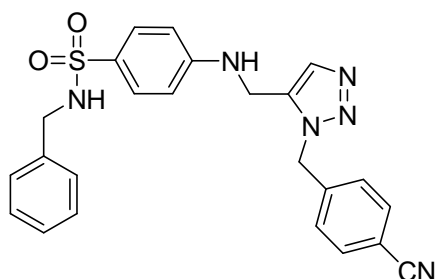
^{13}C -NMR (100 MHz, Aceton- d_6): δ 39.2 ($NH-CH_2$ -Im), 43.1 ($NH-CH_2$ -Ph), 43.2 ($Im-CH_2$ -Ar), 113.5 (C_{Ar}), 114.4 (2 x CH_{Ar}), 116.0 (CN), 121.8 (CH_{Im}), 129.6 (C_{Ar}),

130.7 (2 x CH_{Ar}), 130.8 (2 x CH_{Ar}), 131.3 (2 x CH_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 135.8 (2 x CH_{Ar}), 141.2 (C_{Im}), 142.0 (CH_{Im}), 146.2 (2 x CH_{Ar}), 154.2 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 457 (6, [M]⁺), 458 (20, [M+H]⁺).

HRMS (EI): m/z = berechnet für C₂₅H₂₃N₅O₂S [M+H]⁺: 458.1651, gefunden: 458.1651.

***N*-Benzyl-4-(3-(4-cyanbenzyl)-3*H*-1,2,3-triazol-4-ylmethyl)amino)benzensulfonamid (392) {Schi-19008}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5 aus 262 mg 4-Amino-*N*-benzylbenzensulfonamid (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 212 mg 4-((5-Formyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-methyl)benzonitril (1.00 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 143 ml Essigsäure (150 mg, 2.50 mmol, 2.5 eq.) sowie 296 mg NaBH(OAc)₃ (1.40 mmol, 1.4 eq.) hergestellt.

Nach Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 40:1) konnten 290 mg Produkt (0.61 mmol, 71%, C₂₄H₂₂N₆O₂S, 458.536 g/mol) als gelber Feststoff isoliert werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.03 (*d*, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂-Ph), 4.45 (*d*, 2H, *J* = 3.6 Hz, NH-CH₂-Tri), 4.86 (*t*, 1H, *J* = 6.3 Hz, NH), 4.95 (*br s*, 1H, NH), 5.54 (*s*, 2H, Tri-CH₂-Ar), 6.59-6.61 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.16-7.18 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.25 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.29-7.31 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.49 (*s*, 1H, H_{Tri}), 7.58-7.61 (*m*, 4H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 37.8 (NH-CH₂-Tri), 45.9 (CH₂-Ph), 51.9 (Tri-CH₂-Ar), 110.8 (C_{Ar}), 111.2 (2 x CH_{Ar}), 118.4 (CN), 123.3 (CH_{Tri}), 126.2 (C_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 127.4 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 132.5 (2 x CH_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 141.5 (C_{Tri}), 145.2 (C_{Ar}), 151.2 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 459 (33, [M+H]⁺), 458 (100, [M]⁺), 350 (23), 289 (29), 263 (18, [4-Amino-*N*-benzylbenzensulfonamid+H]⁺), 262 (88, [4-Amino-*N*-benzylbenzensulfonamid]⁺), 198 (12, [4-(5-Methyl-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)benzonitril]⁺), 169 (29), 157

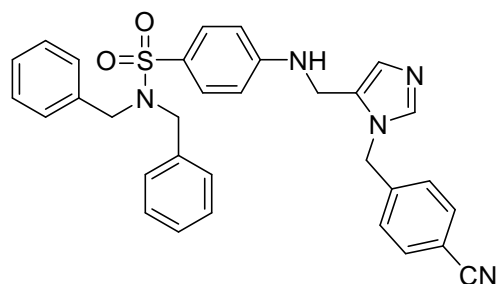
(52), 140 (45), 117 (21), 116 (66), 108 (32, [Benzylamin+H]⁺), 107 (11, [Benzylamin]⁺), 106 (82, [Benzylamin-H]⁺), 93 (51), 92 (33), 91 (39).

HRMS (EI): m/z = berechnet für C₂₄H₂₂N₆O₂S [M]⁺: 458.5355; gefunden: 458.1525.

IR (Reinsubstanz): ν 2228 (w), 1594 (s), 1514 (w), 1453 (w), 1415 (w), 1307 (m), 1145 (s), 1094 (m), 1049 (m), 820 (m), 735 (w), 696 (m), 673 (w), 599 (w), 543 (s), 452 (w).

Schmelzpunkt: 72 °C.

***N,N*-Dibenzyl-4-(3-(4-cyanbenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)benzensulfonamid (481) {Schl-19052}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 500 mg 4-Amino-*N,N*-dibenzylbenzensulfonamid (1.42 mmol, 1.0 eq.), 300 mg Aldehyd **346** (1.42 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.20 ml Essigsäure (213 mg, 3.55 mmol, 2.5 eq.) und 421 mg NaBH(OAc)₃ (1.99 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 77 mg Produkt (0.14 mmol, 10%, C₃₂H₂₉N₅O₂S, 547.670 g/mol) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.19 (*br s*, 6H, 3 x CH₂), 5.39 (*s*, 2H, N-CH₂-Ar), 6.60-6.63 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.97 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.05-7.08 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.17-7.19 (*m*, 6H, 5 x H_{Ar} und H_{Im}), 7.23-7.26 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.51-7.53 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.77-7.79 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 36.2 (CH₂), 47.0 (CH₂), 50.9 (2 x CH₂-Ph), 110.2 (C_{Ar}), 111.4 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 124.8 (CH_{Im}), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.9 (4 x CH_{Ar}), 128.0 (4 x CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 132.5 (2 x CH_{Ar}), 136.5 (2 x C_{Ar}), 138.7 (CH_{Im} und C_{Im}), 142.9 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}).

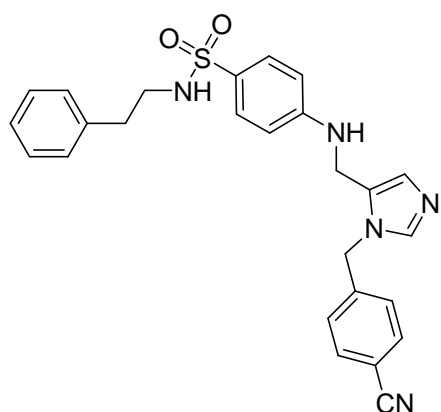
MS (ESI): m/z = 547 (5, $[M]^+$), 352 (16, $[4\text{-Amino-}N,N\text{-dibenzylbenzensulfonamid}]^+$), 288 (12), 197 (25, $[4\text{-}((5\text{-Methyl-1}H\text{-imidazol-1-yl)methyl)benzonitril}]^+$), 196 (100, $[4\text{-}((5\text{-Methyl-1}H\text{-imidazol-1-yl)methyl)benzonitril-H}]^+$), 116 (30), 92 (12), 91 (23).

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $C_{32}H_{29}N_5O_2S$ $[M]^+$: 547.2042; gefunden: 547.2063.

IR (Reinsubstanz): ν 3031 (w), 2960 (w), 2815 (w), 2228 (w), 1672 (w), 1595 (s), 1494 (w), 1454 (w), 1326 (m), 1259 (m), 1140 (s), 1092 (s), 1049 (m), 1026 (m), 931 (w), 891 (w), 803 (m), 773 (s), 696 (s), 665 (m), 595 (m), 535 (s), 453 (m).

Schmelzpunkt: 55 °C.

4-((1-(4-Cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-phenethyl-benzenesulfonamid (383) {Schl-19002}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 276 mg 4-Amino-*N*-phenylethylbenzensulfonamid (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 211 mg Aldehyd **346** (1.00 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (150 mg, 1.0 mmol, 2.5 eq.) sowie 296 mg $NaBH(OAc)_3$ (1.4 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH 40:1) gereinigt und lieferte 296 mg Produkt (0.63 mmol, 63%, $C_{26}H_{25}N_5O_2S$, 417.574 g/mol) als weißen Feststoff.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.70 (*t*, 2H, J = 7.0 Hz, Ph-CH₂-CH₂-NH), 3.13 (*q*, 2H, J = 6.8 Hz, Ph-CH₂-CH₂-NH), 3.94 (*t*, 1H, J = 5.1 Hz, NH), 4.08 (*d*, 2H, J = 5.0 Hz, NH-CH₂-Im), 4.21 (*t*, 1H, J = 6.3 Hz, NH), 5.16 (*s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.41-6.44 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.02-7.21 (*m*, 8H, H_{Ar}), 7.51-7.56 (*m*, 5H, H_{Ar} und 2 x H_{Im}).

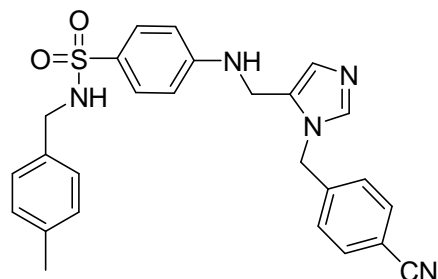
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 35.8 (Ph-CH₂-CH₂-NH), 37.6 (NH-CH₂-Im), 44.1 (Ph-CH₂-CH₂-NH), 48.4 (Im-CH₂-Ar), 112.2 (CH_{Ar}), 118.0 (CN), 126.8 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Im}), 128.3 (C_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 132.9 (CH_{Ar}), 137.8 (CH_{Im}), 139.3 (C_{Ar} und C_{Im}), 141.2 (C_{Ar}), 150.3 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 471 (10, $[M]^+$), 380 (46), 351 (17), 196 (100, $[4-((5\text{-Methylen-1}H\text{-imidazol-1-yl)methylen)benzonitril}]^+$), 156 (23, $[NH-SO_2-Ar]^+$), 116 (43, $[Methylenbenzonitril]^+$).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{26}H_{25}N_5O_2S$ $[M+H]^+$: 471.1730; gefunden 471.1729.

Schmelzpunkt: 92 °C.

4-((1-(4-Cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-(4-methylbenzyl)benzen-sulfonamid (384) {Schl-19004}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 248 mg 4-Amino-*N*-(4-methylbenzyl)benzenesulfonamid (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 211 mg Aldehyd **346** (1.00 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (2.50 mmol, 2.5 eq.) und 296 mg $NaBH(OAc)_3$ (1.40 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 40:1) liefert 62 mg Produkt (0.13 mmol, 14%, $C_{26}H_{25}N_5O_2S$, 471.574 g/mol) als gelben Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.26 (s, 3H, CH_3), 3.98 (*br s*, 2H, $Ar-CH_2-NH$), 4.12 (*d*, 2H, $J = 4.0$ Hz, $NH-CH_2-Im$), 4.70 (*br s*, 1H, NH), 5.20 (s, 2H, $Im-CH_2-Ar$), 5.50 (*br s*, 1H, NH), 6.47 (*d*, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 7.03-7.08 (*m*, 7H, H_{Ar}), 7.47-7.48 (*m*, 1H, H_{Im}), 7.51-7.57 (*m*, 4H, 3 x H_{Ar} und H_{Im}).

^{13}C -NMR (125.7 MHz $CDCl_3$): δ 20.9 (CH_3), 37.3 ($Im-CH_2-NH$), 46.7 ($Ar-CH_2-NH$), 48.2 ($Im-CH_2-Ar$), 111.8 (C_{Ar}), 111.9 (2 x CH_{Ar}), 118.2 (CN), 125.2 (CH_{Im}), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 129.3 (2 x CH_{Ar}), 132.6 (2 x CH_{Ar}), 133.6 (CH_{Im}), 137.3 (C_{Im}), 138.9 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}).

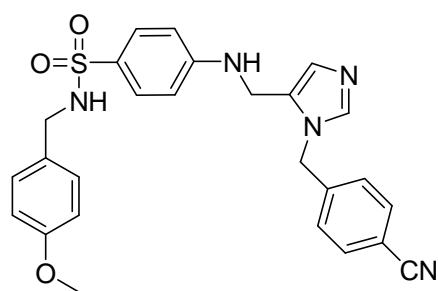
MS (ESI): m/z = 472 $[M+H]^+$, 494 $[M+Na]^+$, 943 $[2M+H]^+$.

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $C_{26}H_{25}N_5O_2S$ $[M]^+$: 471.5740; gefunden: 472.1807.

IR (Reinsubstanz): ν 3360 (w), 3249 (w), 3048 (w), 2853 (w), 2227 (w), 1672 (w), 1595 (s), 1513 (m), 1439 (w), 1415 (w), 1304 (m), 1143 (s), 1093 (m), 816 (m), 749 (w), 671 (m), 546 (s), 483 (w).

Schmelzpunkt: 55 °C.

4-((1-(4-Cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-(4-methoxyphenyl)benzonsulfonamid (385) {Schl-19005}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 278 mg 4-Amino-*N*-(4-methoxyphenyl)benzonsulfonamid (1.00 mmol, 1.0 eq.), 221 mg 4-(5-Formylimidazol-1-ylmethyl)benzonitril (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 0.14 ml Essigsäure (150 mg, 2.50 mmol, 2.5 eq.) unter Zugabe von 296 mg NaBH(OAc)₃ (1.40 mmol, 1.4 eq.)

erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 40:1) liefert 211 mg Produkt (0.45 mmol, 45%, C₂₆H₂₅N₅O₃S, 487.573 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (*br s*, 2H, Ar-CH₂-NH), 4.15 (*br s*, 2H, NH-CH₂-Im), 5.24 (*br s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.49-6.51 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.79-6.80 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.10-7.12 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.59-7.62 (*m*, 4H, 3 x H_{Ar} + H_{Im}), 7.66 (*d*, 1H, *J* = 0.8 Hz, H_{Im}).

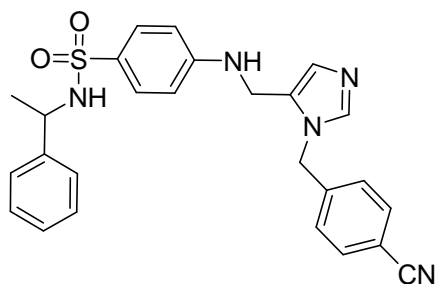
¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 37.4 (NH-CH₂-Im), 46.6 (Ar-CH₂-NH), 48.5 (Im-CH₂-Ar), 55.3 (CH₃), 112.1 (2 x CH_{Ar}), 112.2 (C_{Ar}), 113.9 (2 x CH_{Ar}), 118.11 (CN), 127.2 (2 x CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Im}), 127.9 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Im}), 128.9 (C_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 132.8 (2 x CH_{Ar}), 138.9 (CH_{Im}), 141.1 (C_{Ar}), 150.5 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}).

MS (ESI): m/z = 488 [M+H]⁺, 510 [M+Na]⁺, 975 [2M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z = berechnet für C₂₆H₂₆N₅O₃S [M]⁺: 487.5734; gefunden: 488.1756 [M+H]⁺.

IR (Reinsubstanz): ν 3369 (w), 3265 (w), 2931 (w), 2837 (w), 2228 (w), 1705 (w), 1595 (s), 1510 (s), 1439 (w), 1415 (w), 1302 (m), 1246 (s), 1176 (w), 1143 (s), 1094 (m), 1029 (w), 816 (s), 749 (w), 671 (m), 545 (s), 446 (m).

4-((1-(4-Cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-(1-phenylethyl)benzen-sulfonamid (386) {Schl-19006}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 211 mg Aldehyd **346** (1.00 mmol, 1.0 eq.), 276 mg 4-Amino-*N*-(1-phenylethyl)benzensulfonamid (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 0.14 ml Essigsäure (2.50 mmol, 2.5 eq.) unter Zugabe von 296 mg NaBH(OAc)₃ (1.40 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 40:1) liefert 72 mg Produkt (0.15 mmol, 15%, C₂₆H₂₅N₅O₂S, 471.574 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (*d*, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 4.11 (*d*, 2H, *J* = 5.1 Hz, CH₂), 4.14-4.16 (*m*, 1H, NH), 4.40 (*q*, 1H, *J* = 6.8 Hz, CH), 5.01 (*d*, 1H, *J* = 6.8 Hz, NH), 5.21 (*s*, 2H, CH₂), 6.37-6.39 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.07-7.09 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.12-7.14 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.17-7.20 (*m*, 2H, H_{Ar} + H_{Im}), 7.47-7.49 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.57-7.59 (*m*, 3H, H_{Ar} + H_{Im}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 23.6 (CH₃), 37.6 (NH-CH₂-Im), 48.3 (CH), 53.4 (Im-CH₂-Ar), 112.0 (2 x CH_{Ar}), 112.3 (C-CN), 118.1 (CN), 126.1 (2 x CH_{Ar}), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (C_{Im}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Im}), 132.9 (2 x CH_{Ar}), 139.2 (CH_{Im}), 141.3 (C_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 150.2 (C_{Ar}).

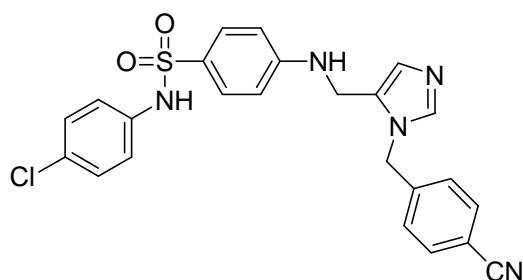
Masse (ESI): m/z = 472 [M+H]⁺, 494 [M+Na]⁺, 943 [2M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z = berechnet für C₂₆H₂₅N₅O₂S [M]⁺: 471.5740; gefunden C₂₆H₂₆N₅O₂S [M+H]⁺: 471.1807.

IR (Reinsubstanz): ν 2227 (w), 1595 (s), 1494 (w), 1448 (w), 1415 (w), 1304 (m), 1144 (s), 1082 (m), 1018 (w), 954 (w), 817 (m), 698 (m), 674 (m), 609 (w), 544 (s).

Schmelzpunkt: 84 °C.

***N*-(4-Chlorophenyl)-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylaminobenzen-sulfonamid (387) {Schl-19007}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 282 mg 4-Amino-*N*-(4-chlorphenyl)benzensulfonamid (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 211 mg Aldehyd **346** (1.00 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (2.50 mmol, 2.5 eq.) und 296 mg NaBH(OAc)₃ (1.40 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 40:1) liefert 172 mg Produkt (0.36 mmol, 36%, C₂₄H₂₀CIN₅O₂S, 477.966 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.11 (*br s*, 2H, NH-CH₂-Im), 5.16 (*s*, 1H, NH), 5.20 (*br s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 5.30 (*s*, 1H, NH), 6.38-6.40 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.02-7.07 (*m*, 4H, H_{Ar}), 7.13 (*br s*, 1H, H_{Im}), 7.19-7.21 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.51-7.55 (*m*, 4H, H_{Ar}), 7.68 (*br s*, 1H, H_{Im}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 37.5 (NH-CH₂-Im), 48.5 (Im-CH₂-Ar), 112.1 (2 x CH_{Ar}), 112.6 (C_{Ar}), 118.2 (CN), 122.6 (2 x CH_{Ar}), 127.0 (2 x CH_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 129.4 (4 x CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Im}), 132.9 (2 x CH_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Im}), 139.3 (CH_{Im}), 140.9 (C_{Ar}), 150.9 (C_{Ar}).

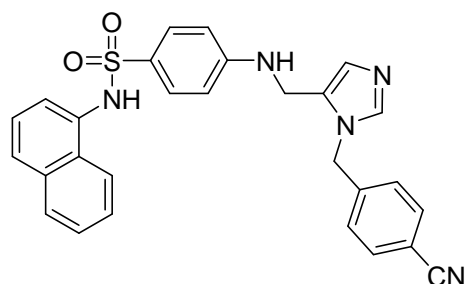
MS (EI): m/z (%) = 477 (6, [M]⁺), 476 (21, [M-H]⁺), 284 (43, [4-Amino-*N*-(4-chlorphenyl)benzensulfonamid+2H]⁺), 283 (16, [4-Amino-*N*-(4-chlorphenyl)benzensulfonamid+H]⁺), 282 (100, [4-Amino-*N*-(4-chlorphenyl)benzensulfonamid]⁺), 196 (88, [4-((5-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzonitril-H]⁺), 127 (31), 116 (27, [4-Methylbenzonitril-H]⁺), 108 (36), 92 (50).

HRMS (EI): m/z = berechnet für C₂₄H₂₀CIN₅O₂S [M]⁺: 477.9659; gefunden: 477.1026.

IR (Reinsubstanz): ν 2229 (w), 1675 (w), 1594 (s), 1488 (m), 1320 (m), 1286 (m), 1226 (w), 1145 (s), 1089 (s), 1011 (w), 916 (w), 818 (m), 680 (m), 573 (m), 546 (m), 462 (w).

Schmelzpunkt: 104 °C.

(4-((1-(4-Cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-(naphthalen-1-yl)benzensulfonamid (388) {Schl 13044}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 211 mg Aldehyd **346** (0.50 mmol, 1.0 eq.) sowie 249 mg 4-Amino-*N*-(naphthalin-1-yl)-benzensulfonamid (0.50 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.07 ml Essigsäure (75 mg, 1.25 mmol, 2.5 eq.) sowie 297 mg NaBH(OAc)₃ (0.70 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die

Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 95:5) lieferte 35 mg Produkt (0.07 mmol, 14%, C₂₈H₂₃N₅O₂S, 493.579 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.03 (d, 2H, J = 5.1 Hz, NH-CH₂-Im), 5.27 (*br s*, 2H, N-CH₂-Ar), 6.47 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.73 (*m*, 1H, H_{Im}), 6.89 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.11 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.50 (*m*, 6H, 5 x H_{Naph} und H_{Ar}), 7.64-7.76 (*m*, 5H, 1 x H_{Naph}, 3 x H_{Ar} und H_{Im}), 10.18 (*s*, 1H, NH).

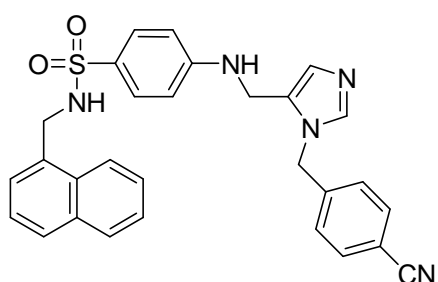
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 36.7 (NH-CH₂-Im), 47.6 (N-CH₂-Ar), 110.8 (C_{Ar}), 111.7 (2 x CH_{Ar}), 115.4 (CN), 119.2 (C_{Ar}), 120.7 (2 x CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Im}), 125.19 (CH_{Naph}), 125.66 (CH_{Naph}), 127.12 (CH_{Naph}), 127.59 (CH_{Naph}), 128.04 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Naph}), 128.6 (CH_{Naph}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Naph}), 132.9 (C_{Naph}), 133.1 (C_{Naph}), 133.9 (C_{Naph}), 136.9 (CH_{Im} und C_{Im}), 139.4 (C_{Ar}), 143.5 (C_A), 151.9 (C_A).

MS (ESI): m/z (%) = 494 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $C_{28}H_{23}N_5O_2S$ $[M+H]^+$: 494.1651; gefunden $C_{28}H_{24}N_5O_2S$ $[M+H]^+$: 494.1645.

Schmelzpunkt: 108 °C.

4-((1-(4-Cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-(1-naphthylmethyl)-benzensulfonamid (389) {Schl-19003}



Gemäß AAV5a aus 312.4 mg 4-Amino-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)benzensulfonamid (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 211 mg Aldehyd **346** (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 0.14 ml Essigsäure (150 mg, 2.50 mmol, 2.5 eq.) unter Zugabe von 296 mg $NaBH(OAc)_3$ (1.40 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes

mittels FC (DCM/MeOH 40:1) liefert 260 mg Produkt (0.51 mmol, 51%, $C_{29}H_{25}N_5O_2S$, 507.606 g/mol) als gelben Feststoff.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.16 (*br s*, 2H, NH-CH₂-Im), 4.52 (*d*, 2H, J = 4.6 Hz, CH₂-Naph), 4.70 (*t*, 1H, J = 5.3 Hz, NH), 5.24 (*s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.50-6.54 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.09-7.15 (*m*, 3H, 2 x H_{Ar} und H_{Naph}), 7.32-7.38 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.47-7.51 (*m*, 2H, H_{Naph} und H_{Im}), 7.60-7.70 (*m*, 5H, 4 x H_{Ar} und H_{Im}), 7.78 (*dd*, 1H, J = 2.2 Hz, J = 7.2 Hz, H_{Naph}), 7.83-7.86 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.91-7.94 (*m*, 1H, H_{Naph}).

Das amidische Proton wird nicht aufgelöst.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 37.3 (NH-CH₂-Im), 45.2 (CH₂-Naph), 48.3 (Im-CH₂-Ar), 112.1 (C_{Ar} und 2 x CH_{Ar}), 118.1 (CN), 123.3 (CH_{Naph}), 125.2 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.5 (CH_{Naph}), 126.9 (CH_{Naph}), 127.2 (2 x CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Im}), 128.7 (CH_{Naph}), 128.8 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Naph}), 131.7 (C_{Naph}), 132.7 (2 x CH_{Ar}), 133.7 (C_{Naph}), 138.9 (CH_{Im} + C_{Im}), 141.1 (C_{Ar}), 152.5 (C_{Ar}).

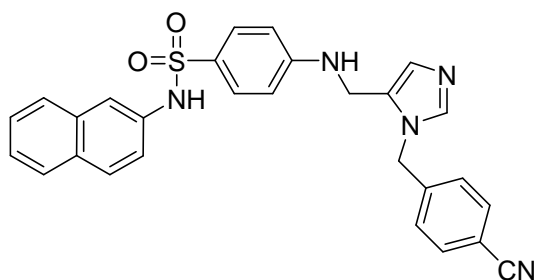
MS (ESI): m/z = 508 $[M+H]^+$, 546 $[M+K]^+$, 1015 $[2M+H]^+$.

HRSM (ESI): m/z = berechnet für $C_{29}H_{26}N_5O_2S$ $[M]^+$: 507.6061; gefunden $C_{29}H_{27}N_5O_2S$ $[M+H]^+$: 508.1807.

IR (Reinsubstanz): ν 2227 (w), 1595 (s), 1509 (w), 1306 (w), 1143 (s), 1093 (m), 774 (m), 672 (m), 546 (s).

Schmelzpunkt: 106 °C.

4-((3-(4-Cyanbenzyl)-3*H*-imidazol-4-yl)methyl)amino-*N*-(naphthalin-2-yl)benzen-sulfonamid (390) {Schl-19051}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 350 mg 4-Amino-*N*-(naphthalin-2-yl)benzen-sulfonamid (1.17 mmol, 1.0 eq.), 247 mg Aldehyd **346** (1.17 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.17 ml Essigsäure (175 mg, 2.93 mmol, 2.5 eq.) und 347 mg NaBH(OAc)₃ (1.64 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 95:5) lieferte 95 mg Produkt (0.19 mmol, 16%, C₂₈H₂₃N₅O₂S, 493.579 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.03 (*d*, 2H, *J* = 5.1 Hz, NH-CH₂-Im), 5.27 (*br s*, 2H, CH₂), 6.47 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.73 (*m*, 1H, Im-CH₂-NH), 6.89 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.11 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.50 (*m*, 6H, H_{Ar}), 7.64-7.76 (*m*, 6H, H_{Ar}), 10.18 (*s*, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 36.7 (NH-CH₂-Im), 47.6 (Im-CH₂-Ar), 110.8 (C_{Ar}), 111.6 (2 x CH_{Ar}), 112.6 (CN), 114.1 (C_{Ar}), 117.1 (2 x CH_{Ar}), 119.1 (CH_{Im}), 119.3 (CH_{Naph}), 123.8 (CH_{Naph}), 124.9 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.2 (2 x CH_{Ar}), 126.5 (2 x CH_{Naph}), 128.1 (CH_{Naph}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Naph}), 133.1 (C_{Naph}), 134.3 (C_{Naph}), 136.3 (C_{Naph}), 139.3 (CH_{Im} und C_{Im}), 143.3 (C_{Ar}), 143.5 (C_{Ar}).

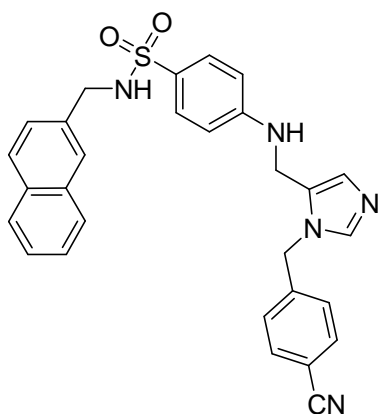
MS (EI): *m/z* (%) = 494 (4, [M+H]⁺), 338 (6).

HRSM (EI): *m/z* = berechnet für C₂₈H₂₃N₅O₂S [M]⁺: 493.1572; gefunden C₂₈H₂₄N₅O₂S [M+H]⁺: 494.1645.

IR (Reinsubstanz): ν 3414 (w), 3339 (w), 2920 (m), 2815 (w), 2228 (w), 1632 (m), 1592 (s), 1515 (m), 1500 (m), 1463 (m), 1436 (w), 1421 (w), 1351 (m), 1300 (s), 1244 (w), 1209 (w), 1140 (s), 1087 (s), 1009 (w), 965 (m), 925 (s), 881 (m), 827 (m), 805 (s), 745 (w), 671 (m), 625 (w), 579 (m), 545 (s), 522 (s), 468 (s).

Schmelzpunkt: 201 °C.

4-((1-(4-Cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-(naphthalin-2-yl-methyl)-benzensulfonamid (391) {Schi-19029}



Aus 297 mg 4-Amino-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)benzen-sulfonamid (0.95 mmol, 1.0 eq.) und 200 mg Aldehyd **346** (0.95 mmol, 1.0 eq.) gemäß AAV5a unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (143 mg, 2.38 mmol, 2.5 eq.) und 302 mg NaBH(OAc)₃ (1.43 mmol, 1.5 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH 15:1) gereinigt und 90 mg Produkt (18.7 mmol, 19%, C₂₉H₂₅N₅O₂S, 507.606 g/mol) als gelber Feststoff

erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.06 (*d*, 2H, J = 6.3 Hz, NH-CH₂-Im), 4.14 (*d*, 2H, J = 5.3 Hz, CH₂-Naph), 5.37 (*s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.58-6.60 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.73 (*t*, 1H, J = 5.4 Hz, H_{Im}), 6.97 (*s*, 1H, H_{Naph}), 7.23-7.25 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.39 (*dd*, 1H, J = 1.6 Hz, J = 8.5 Hz, H_{Naph}), 7.46-7.52 (*m*, 4H, 2 x H_{Ar} und 2 x H_{Naph}), 7.72 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.78-7.86 (*m*, 5H, H_{Ar} und H_{Naph}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 36.2 (NH-CH₂-Im), 46.2 (CH₂-Naph), 47.1 (Im-CH₂-Ar), 110.3 (C_{Ar}), 111.2 (2 x CH_{Ar}), 118.6 (CN), 125.7 (CH_{Naph}), 125.8 (CH_{Naph}), 125.9 (CH_{Naph}), 126.1 (CH_{Naph}), 126.3 (CH_{Naph}), 127.4 (CH_{Naph}), 127.5 (CH_{Im}), 127.6 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Naph}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Im}), 132.2 (C_{Naph}), 132.5 (2 x CH_{Ar}), 132.7 (C_{Naph}), 135.5 (C_{Naph}), 138.8 (CH_{Im}), 143.0 (C_{Ar}), 151.1 (C_{Ar}).

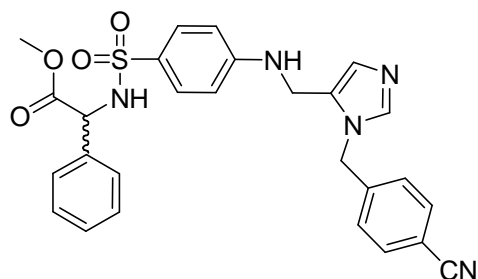
MS (ESI): m/z = 508 [M+H]⁺, 1015 [2M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $C_{29}H_{25}N_5O_2S$ $[M]^+$: 507.1729; gefunden $C_{29}H_{26}N_5O_2S$ $[M+H]^+$: 508.1807.

IR (Reinsubstanz): ν 3371 (w), 3252 (w), 3053 (w), 2227 (w), 1594 (s), 1507 (w), 1437 (w), 1415 (w), 1329 (m), 1306 (m), 1143 (s), 1093 (m), 815 (s), 748 (w), 672 (m), 545 (s), 476 (m).

Schmelzpunkt: 110 °C.

(4-(3-(4-Cyanbenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)benzensulfonylamino)-(DL)-phenylalaninmethylester (406) {Schl-19055}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 400 mg (4-Aminobenzensulfonylamino)-(DL)-phenylalaninmethylester (1.25 mmol, 1.0 eq.), 264 mg Aldehyd **346** (1.25 mmol, 1.0 eq.) und 1.80 ml Essigsäure (188 mg, 3.12 mmol, 2.5 eq.) unter Zugabe von 371 mg $NaBH(OAc)_3$ (1.75 mmol, 1.4 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 86 mg Produkt (0.17 mmol, 13%, $C_{27}H_{25}N_5O_4S$, 515.584 g/mol) als gelben Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.41 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz, $NH-CH_2-Im$), 4.88 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, CH), 5.37 (s, 2H, $Im-CH_2-Ar$), 6.50-6.52 (m, 2H, H_{Ar}), 6.72 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, H_{Im}), 6.93 (s, 1H, NH), 7.23-7.27 (m, 7H, H_{Ar}), 7.38-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, H_{Im}), 7.79-7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 8.41 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, NH).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 47.0 ($Im-CH_2-Ar$), 52.1 (OCH_3), 54.8 (CH), 59.2 ($NH-CH_2-Ar$), 110.3 (C_{Ar}), 111.0 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 126.3 (C_{Ar}), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.6 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Im}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 132.5 (2 x CH_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 138.7 (CH_{Im} und C_{Im}), 142.9 (C_{Ar}), 151.0 (C_{Ar}), 170.0 (C(O)).

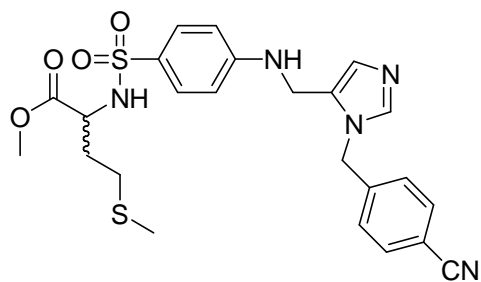
MS (ESI): m/z = 516 $[M+H]^+$, 538 $[M+Na]^+$, 1031 $[2M+H]^+$, 1547 $[3M+H]^+$.

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $C_{27}H_{25}N_5O_4S$ $[M]^+$: 515.1627; gefunden $C_{27}H_{26}N_5O_4S$ $[M+H]^+$: 516.1706.

IR (Reinsubstanz): ν 3380 (w), 3260 (w), 2922 (w), 2852 (w), 2228 (w), 1738 (m), 1676 (w), 1595 (s), 1494 (w), 1454 (w), 1435 (w), 1324 (m), 1260 (m), 1209 (w), 1145 (s), 1088 (s), 1017 (w), 977 (w), 948 (w), 918 (w), 818 (s), 730 (w), 695 (m), 672 (m), 598 (w), 535 (s).

Schmelzpunkt: 95 °C.

2-(4-(3-(4-Cyanbenzyl)-3*H*-imidazol-4-methyl)amino)benzensulfonylamino)-4-(*DL*)-methioninmethylester (405) {Schi-19001}



Aus 318 mg (4-Aminophenylsulfonylamino)-(*DL*)-methioninmethylester (1.00 mmol, 1.0 eq.) und 211 mg Aldehyd **346** (1.00 mmol, 1.0 eq.) gemäß AAV5a unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (150 mg, 2.50 mmol, 2.5 eq.) sowie 296 mg $NaBH(OAc)_3$ (1.40 mmol, 1.5 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (DCM/MeOH 9.2:0.8) gereinigt. Es wurden 188 mg Produkt (0.37 mmol, 37%, $C_{24}H_{27}N_5O_4S_2$, 513.632 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.81-2.01 (*m*, 2H, $CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 2.05 (*s*, 3H, $CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 2.47-2.58 (*m*, 2H, $CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 3.55 (*s*, 3H, OCH_3), 4.01 (*dt*, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 4.14 (*d*, 2H, $J = 5.1$ Hz, $NH-CH_2-Ar$), 4.30 (*t*, 1H, $J = 5.1$ Hz, NH), 5.23 (*s*, 2H, $Im-CH_2-Ar$), 5.46 (*d*, 1H, $J = 8.9$ Hz, NH), 6.46-6.49 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.08-7.11 (*m*, 3H, 2 x H_{Ar} und 1 x H_{Im}), 7.56-7.63 (*m*, 5H, 4 x H_{Ar} und 1 x H_{Im}).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 15.3 ($CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 29.7 ($CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 32.5 ($CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 37.5 ($NH-CH_2-Im$), 48.3 ($Im-CH_2-Ar$), 52.6 (OCH_3), 54.5 ($CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 112.0 (2 x CH_{Ar}), 112.3 (C_{Ar}), 118.1 (CN), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Im}), 127.6 (CH_{Ar}), 129.3 (2 x CH_{Ar}), 129.8 (C_{Im}), 132.9 (2 x CH_{Ar}), 139.1 (CH_{Im}), 141.3 (C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}), 172.1 ($C(O)$).

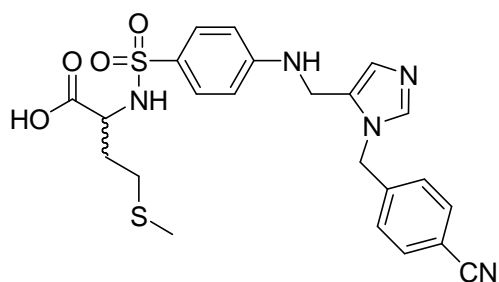
MS (ESI): $m/z = 514 [M+H]^+$, $536 [M+Na]^+$, $552 [M+K]^+$, $1027 [2M+H]^+$.

HRMS (ESI): $m/z =$ berechnet für $C_{24}H_{27}N_5O_4S$ $[M]^+$: 513.6323; gefunden $C_{24}H_{28}N_5O_4S$ $[M+H]^+$: 514.1582.

IR (Reinsubstanz): ν 2228 (w), 1736 (m), 1595 (s), 1495 (m), 1434 (w), 1311 (m), 1273 (w), 1215 (w), 1144 (s), 1090 (m), 972 (w), 819 (m), 673 (m), 546 (m).

Schmelzpunkt: 87 °C.

2-(4-(3-(4-Cyanbenzyl)-3H-imidazol-4-methyl)amino)benzensulfonylamino)-4-methioninmethylester (407) {Schl-19050}



100 mg Methylester **405** (1.00 mmol, 1.0 eq.) wurden in 10 ml einer 1N LiOH-Lsg. (0.29 mmol, 1.5 eq.) gelöst. Der Ansatz wurde 2 h bei RT gerührt und mit 1N HCl-Lsg. auf pH = 1 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2 x 20 ml)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Als Produkt (0.12 mmol, 40%, $C_{23}H_{25}N_5O_4S_2$, 499.606 g/mol) wurden 60 mg harzartiger, gelber Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.79-1.90 (*m*, 2H, $CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 2.03 (*s*, 3H, $CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 2.40-2.51 (*m*, 2H, $CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 4.01 (*dt*, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 4.18 (*d*, 2H, $J = 5.1$ Hz, $NH-CH_2-Ar$), 4.22 (*t*, 1H, $J = 5.1$ Hz, NH), 5.20 (*s*, 2H, $Im-CH_2-Ar$), 5.56 (*d*, 1H, $J = 8.9$ Hz, NH), 6.41-6.44 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.08-7.11 (*m*, 3H, 2 x H_{Ar} und 1 x H_{Im}), 7.56-7.63 (*m*, 5H, 4 x H_{Ar} und 1 x H_{Im}).

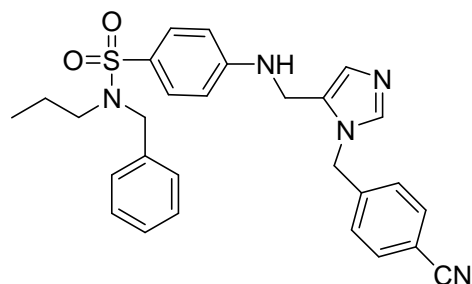
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 12.3 ($CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 27.2 ($CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 31.5 ($CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 37.5 ($NH-CH_2-Im$), 46.0 ($Im-CH_2-Ar$), 53.4 ($CH_3-S-CH_2-CH_2-CH$), 111.9 (2 x CH_{Ar}), 113.3 (C_{Ar}), 118.0 (CN), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Im}), 128.6 (C_{Ar}), 129.3 (2 x CH_{Ar}), 129.5 (C_{Im}), 132.0 (2 x CH_{Ar}), 140.2 (CH_{Im}), 141.3 (C_{Ar}), 153.6 (C_{Ar}), 170.5 (C(O)).

MS (ESI): $m/z = 500 [M+H]^+$, $522 [M+Na]^+$, $538 [M+K]^+$, $999 [2M+H]^+$.

HRMS (ESI): $m/z =$ berechnet für $C_{23}H_{25}N_5O_4S_2 [M]^+$: 499.6057; gefunden $C_{23}H_{26}N_5O_4S_2 [M+H]^+$: 500.1426

IR (Reinsubstanz): ν 2962 (w), 2917 (w), 2849 (w), 2229 (w), 1724 (w), 1593 (m), 1504 (w), 1416 (w), 1307 (m), 1259 (m), 1146 (s), 1089 (s), 1015 (s), 798 (s), 680 (m), 620 (m), 546 (s).

***N*-Benzyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-propylbenzen-sulfonamid (478) {Schl-19009}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 289 mg 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-propylbenzensulfonamid (0.95 mmol, 1.0 eq.) und 200 mg Aldehyd **346** (0.95 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (150 mg, 2.50 mmol, 2.5 eq.) und 282 mg $NaBH(OAc)_3$ (1.40 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 20:1) lieferte 213 mg Produkt (0.43 mmol, 45%, $C_{28}H_{29}N_5O_2S$, 499.627 g/mol) als hellgelben Feststoff.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.74 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $CH_3-CH_2-CH_2-N$), 1.29 (sext, 2H, $J = 7.6$ Hz, $CH_3-CH_2-CH_2-N$), 3.11 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, $CH_3-CH_2-CH_2-N$), 4.10 (d, 2H, $J = 4.9$ Hz, $NH-CH_2-Im$), 4.22 (s, 2H, CH_2-Ph), 5.24 (s, 2H, $Im-CH_2-Ar$), 6.48-6.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.04-7.30 (m, 9H, 8 x H_{Ar} und NH), 7.53-7.63 (m, 5H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.5 ($CH_3-CH_2-CH_2-N$), 21.7 ($CH_3-CH_2-CH_2-N$), 36.8 ($NH-CH_2-Im$), 47.8 ($CH_3-CH_2-CH_2-N$), 50.6 (CH_2-Ph), 52.2 ($Im-CH_2-Ar$), 110.9 (C_{Ar}), 111.9 (2 x CH_{Ar}), 119.1 (CN), 125.4 (CH_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Im}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 133.0 (C_{Im}), 133.1 (2 x CH_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 139.4 (CH_{Im}), 143.6 (C_{Ar}), 151.9 (C_{Ar}).

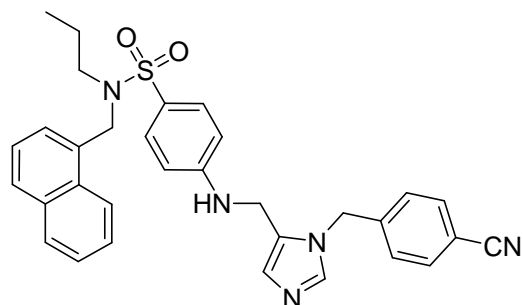
MS (EI): m/z (%) = 499 (67, $[M]^+$), 288 (28, [*N*-Benzyl-*N*-propylbenzensulfonamid] $^+$), 196 (88, [(4-((5-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)benzonitril)-H] $^+$).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $C_{28}H_{29}N_5O_2S$ $[M]^+$: 499.6272; gefunden: 499.2048.

IR (Reinsubstanz): ν 2921 (w), 2227 (w), 1595 (s), 1494 (w), 1454 (w), 1322 (m), 1259 (w), 1144 (s), 1090 (s), 1017 (m), 938 (m), 817 (m), 775 (m), 733 (m), 696 (m), 664 (s), 600 (w), 544 (s).

Schmelzpunkt: 74 °C.

4-(3-(4-Cyanbenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)-*N*-propylbenzensulfonamid (482) {Schi-19048}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 400 mg 4-Amino-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)-*N*-propylbenzensulfonamid (1.13 mmol, 1.0 eq.) und 239 mg Aldehyd **346** (1.13 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.16 ml Essigsäure (170 mg, 2.83 mmol, 2.5 eq.) und 718 mg $NaBH(OAc)_3$ (3.39 mmol, 3.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 15:1) liefert 117 mg Produkt (0.32 mmol, 29%, $C_{32}H_{31}N_5O_2S$, 549.686 g/mol) als hellgelben Feststoff.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.40 (*t*, 3H, J = 7.4 Hz, $CH_3-CH_2-CH_2-N$), 0.91-1.00 (*m*, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-N$), 2.86-2.89 (*m*, 2H, $CH_3-CH_2-CH_2-N$), 4.19 (*d*, 2H, J = 5.3 Hz, $NH-CH_2-Im$), 4.62 (*s*, 2H, CH_2-Ph), 5.39 (*s*, 2H, $Im-CH_2-Ar$), 6.65-6.68 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.86 (*t*, 1H, J = 5.4 Hz, H_{Im}), 6.99 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.24-7.26 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.46 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.51-7.59 (*m*, 5H, 2 x H_{Ar} und 3 x H_{Naph}), 7.78-7.80 (*m*, 3H, 2 x H_{Ar} und H_{Naph}), 7.87-7.89 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.93-7.95 (*m*, 1H, H_{Naph}), 8.33-8.35 (*m*, 1H, H_{Naph}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.7 ($CH_3-CH_2-CH_2-N$), 21.4 ($CH_3-CH_2-CH_2-N$), 36.2 ($CH_3-CH_2-CH_2-N$), 47.1 ($NH-CH_2-Im$), 49.6 (CH_2-Ph), 50.9 ($Im-CH_2-Ar$), 110.2 (C_{Ar}), 111.4 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 123.7 (CH_{Naph}), 123.9 (CH_{Naph}), 125.1 (CH_{Naph}), 125.7 (CH_{Naph}), 126.1 (CH_{Naph}), 127.2 (CH_{Naph}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.3

(2 x CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Im} und CH_{Naph}), 131.2 (C_{Naph}), 132.1 (C_{Naph}), 132.4 (2 x CH_{Ar}), 133.2 (C_{Naph}), 138.8 (CH_{Im} und C_{Im}), 142.9 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 550 (24, [M+H]⁺), 549 (2, [M]⁺), 521 (13, [M-Ethan]⁺), 520 (37, [M-Ethan-H]⁺), 288 (20), 198 (100, [4-(5-Methylimidazol-1-ylmethyl)benzonitril+H]⁺), 197 (35, [4-(5-Methylimidazol-1-ylmethyl)benzonitril]⁺), 196 (88, [4-((5-Methyl-1*H*-imidazol-1-ylmethyl)benzonitril-H)⁺], 142 (18), 141 (91), 116 (22).

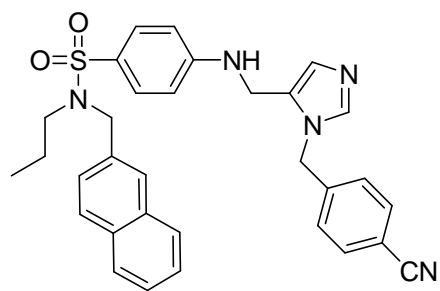
MS (ESI): m/z = 550 [M+H]⁺, 1099 [2M+H]⁺, 1649 [3M+H]⁺.

HRMS (EI): m/z = berechnet für C₃₂H₃₁O₂N₅S [M]⁺: 549.2198; gefunden: 549.2207.

IR (Reinsubstanz): ν 2227 (w), 1594 (s), 1509 (m), 1320 (m), 1145 (s), 1090 (m), 1005 (w), 780 (m), 667 (m), 546 (s).

Schmelzpunkt: 111 °C.

4-((3-(4-Cyanbenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)-*N*-propylbenzensulfonamid (483) {Schl-19057}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5b aus 250 mg Aldehyd **346** (1.18 mmol, 1.0 eq.), 420 mg 4-Amino-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)-*N*-propylbenzensulfonamid (1.18 mmol, 1.0 eq.) und 0.08 ml Essigsäure (83.6 mg, 1.39 mmol, 1.4 eq.) unter Zugabe von 134 mg NaBH₄ (3.54 mmol, 3.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 74 mg (0.14 mmol, 12%, C₃₂H₃₁N₅O₂S, 549.686 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.61 (*t*, 3H, J = 7.4 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-N), 1.25 (*qd*, 2H, J = 7.4 Hz, J = 14.8 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-N), 2.95-2.99 (*m*, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-N), 4.18 (*d*, 2H, J = 5.3 Hz, NH-CH₂-Im), 4.37 (*s*, 2H, CH₂), 5.39 (*s*, 2H, CH₂), 6.61-6.64 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.83 (*t*, 1H, J = 5.4 Hz, H_{Im}), 6.98 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.23-7.25 (*m*, 2H, H_{Ar}),

7.46-7.53 (*m*, 5H, 3 x H_{Naph} und 2 x H_{Ar}), 7.77-7.79 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.82-7.90 (*m*, 4H, H_{Naph}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.9 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 21.2 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 36.2 (CH₃-CH₂-CH₂-N), 47.1 (CH₂), 50.1 (CH₂), 51.8 (CH₂), 110.1 (C_{Ar}), 111.4 (2 x CH_{Ar}), 118.6 (CN), 124.7 (CH_{Im}), 125.8 (C_{Ar}), 126.0 (CH_{Naph}), 126.2 (CH_{Naph}), 126.4 (CH_{Naph}), 127.5 (2 x CH_{Ar} und CH_{Naph}), 127.9 (CH_{Naph}), 128.1 (CH_{Naph}), 128.4 (CH_{Naph}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 132.2 (C_{Naph}), 132.5 (2 x CH_{Ar}), 132.7 (C_{Naph}), 135.2 (C_{Naph}), 138.8 (CH_{Im} und C_{Im}), 143.0 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}).

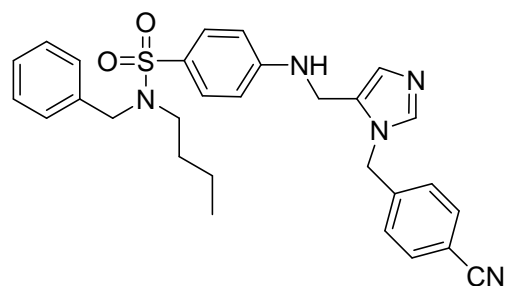
MS (ESI): = 549.22 [M]⁺

HRMS (ESI): *m/z* = berechnet für C₃₂H₃₁N₅O₂S: 549.5858 [M]⁺; gefunden: 549.5543

IR (Reinsubstanz): ν 3376 (*w*), 3237 (*w*), 2964 (*w*), 2872 (*w*), 2227 (*s*), 1595 (*s*), 1508 (*m*), 1494 (*m*), 1440 (*w*), 1415 (*w*), 1321 (*m*), 1144 (*s*), 1090 (*m*), 1031 (*w*), 952 (*w*), 933 (*w*), 816 (*m*), 778 (*w*), 728 (*m*), 665 (*m*), 562 (*s*), 546 (*s*), 472 (*m*).

Schmelzpunkt: 101 °C.

***N*-Benzyl-*N*-butyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)benzen-sulfonamide (479) {Schi-19028}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 303 mg 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-butylbenzensulfonamid (0.95 mmol, 1.0 eq.) und 200 mg Aldehyd **346** (0.95 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (143 mg, 2.38 mmol, 2.5 eq.) und 282 mg NaBH(OAc)₃ (1.33 mmol, 1.4

eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 20:1) lieferte 73 mg Produkt (0.14 mmol, 15%, C₂₉H₃₁N₅O₂S, 513.654 g/mol) als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.65 (*t*, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.04 (*qd*, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 14.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 1.19 (*dq*, 2H, $J = 6.2$ Hz, $J = 11.8$ Hz, $J = 12.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.92-2.95 (*m*, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.16 (*d*, 2H, $J = 5.5$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-Im}$), 4.18 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.38 (*s*, 2H, $\text{Im-CH}_2\text{-Ar}$), 6.59-6.61 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.85 (*t*, 1H, $J = 5.4$ Hz, H_{Im}), 6.97 (*d*, 1H, $J = 4.7$ Hz, H_{Im}), 7.22-7.34 (*m*, 7H, H_{Ar}), 7.46-7.49 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.77-7.79 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 13.9 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 19.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 30.4 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 36.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 49.1 ($\text{NH-CH}_2\text{-Im}$), 52.1 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 53.2 ($\text{Im-CH}_2\text{-Ar}$), 110.9 (C_{Ar}), 111.9 (2 x CH_{Ar}), 119.1 (CN), 125.4 (CH_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Im}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 133.1 (2 x CH_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Im}), 140.2 (CH_{Im}), 143.6 (C_{Ar}), 151.9 (C_{Ar}).

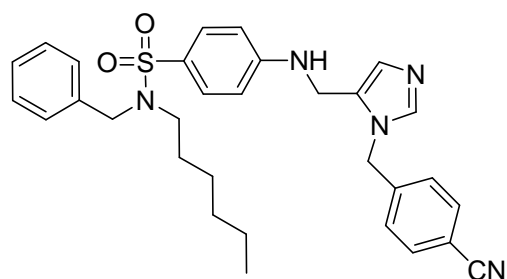
MS (EI): m/z (%) = 513 (45, $[\text{M}]^+$), 470 (53), 468 (45), 351 (74), 197 (19, $[\text{4-(5-Methylimidazol-1-ylmethyl)benzonitril-H}]^+$), 162 (21), 156 (25), 116 (21, $[\text{4-Methylbenzonitril-H}]^+$), 91 (23).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 513.6537; gefunden: 513.2163.

IR (Reinsubstanz): ν 2957 (w), 2931 (w), 2870 (w), 2227 (w), 1595 (s), 1494 (w), 1454 (w), 1416 (w), 1323 (s), 1144 (s), 1091 (s), 1024 (m), 923 (w), 818 (m), 765 (m), 726 (m), 696 (m), 664 (m), 600 (w), 544 (s).

Schmelzpunkt: 55 °C.

***N*-Benzyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-hexylbenzen-sulfonamid (480) {Schl-19010}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 329 mg 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-hexylbenzensulfonamid (0.95 mmol, 1.0 eq.) und 200 mg Aldehyd **346** (0.95 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (143 mg, 2.38 mmol, 2.5

eq.) und 282 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.33 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 20:1) lieferte 256 mg Produkt (0.47 mmol, 49%, $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 541.707 g/mol) als gelbes, hochviskoses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.76 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.04-1.28 (m, 8H, 4 x CH_2), 3.00 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH_2), 4.14 (d, 2H, $J = 4.7$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-Im}$), 4.22 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.23 (s, 2H, $\text{Im-CH}_2\text{-Ar}$), 6.50-6.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.01-7.28 (m, 9H, H_{Ar} und NH), 7.51-7.60 (m, 5H, H_{Ar}).

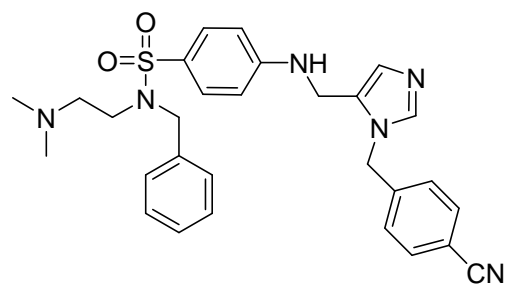
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): 13.6 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 25.5 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 27.5 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 30.5 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 48.1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 48.1 ($\text{N-CH}_2\text{-Im}$), 51.5 ($\text{Im-CH}_2\text{-Ar}$), 52.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 110.3 (C_{Ar}), 111.3 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 124.7 (CH_{Im}), 127.2 (C_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 127.6 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 132.5 (2 x CH_{Ar}), 137.6 (CH_{Im} und C_{Im}), 142.9 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}).

MS (ESI): m/z (%) = 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 546 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 541.7069; gefunden: 542.2589.

IR (Reinsubstanz): ν 2928 (w), 2856 (w), 2228 (w), 1672 (w), 1595 (s), 1494 (w), 1454 (w), 1416 (w), 1329 (m), 1212 (w), 1192 (w), 1146 (s), 1091 (s), 1049 (m), 984 (w), 931 (w), 819 (m), 769 (m), 734 (m), 697 (m), 664 (m), 601 (m), 545 (s).

***N*-Benzyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-(2-(dimethylamino)ethyl)benzensulfonamid (488) {Schl-19014}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 687 mg 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(2-(dimethylamino)ethyl)benzensulfonamid (1.89 mmol, 1.0 eq.) und 399 mg Aldehyd **346** (1.89 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.27 ml Essigsäure (283 mg, 4.72 mmol, 2.5 eq.) sowie 561 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.65 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Das

Rohprodukt wird mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) gereinigt. Es wurden 373 mg Produkt (0.71 mmol, 37%, C₂₉H₃₂N₆O₂S, 528.668 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.06 (s, 6H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 2.22-2.27 (m, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 3.11-3.16 (m, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 4.04 (t, 1H, *J* = 5.1 Hz, NH), 4.16 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, NH-CH₂-Im), 4.31 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.24 (s, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.52-6.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.10 (br s, 1H, H_{Im}), 7.13-7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 7.62-7.67 (m, 5H, H_{Ar} und H_{Im}).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.00 (s, 6H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 2.17-2.20 (m, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 3.13 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 4.30-4.32 (m, 4H, CH₂-Ph und NH-CH₂-Im), 5.49 (s, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.06 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, NH), 6.69-6.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.03 (s, 1H, H_{Im}), 7.26-7.42 (m, 7H, H_{Ar}), 7.55-7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.71-7.73 (m, 3H, H_{Ar} und H_{Im}).

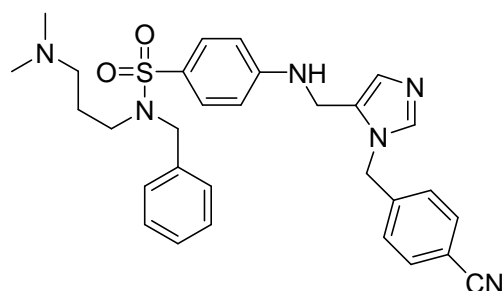
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 37.4 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 45.2 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 45.7 (NH-CH₂-Im), 48.2 (Im-CH₂-Ar), 52.7 (CH₂-Ph), 57.8 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 112.0 (2 x CH_{Ar} und C_{Ar}), 118.1 (CN), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Im}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 132.7 (2 x CH_{Ar}), 136.4 (CH_{Im} und C_{Im}), 138.9 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 36.8 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 44.7 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 45.8 (NH-CH₂-Im), 47.7 (Im-CH₂-Ar), 52.5 (Ph-CH₂), 57.8 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-N), 111.4 (C_{Ar}), 111.7 (2 x CH_{Ar}), 118.3 (CN), 126.7 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Im}), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 132.6 (2 x CH_{Ar}), 137.8 (C_{Im}), 139.1 (CH_{Im}), 143.3 (C_{Ar}), 151.6 (C_{Ar}), 151.6 (C_{Ar}).

MS (EI): *m/z* (%) = 528 (15, [M]⁺), 529 (50, [M+H]⁺).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₂₉H₃₂N₆O₂S [M]⁺: 528.2307; gefunden: 528.2307.

***N*-Benzyl-4-((3-(4-cyanbenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-*N*-(3-dimethylamino-propyl)benzensulfonamid (493) {Schl-19030}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 411 mg 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(2-(dimethylamino)propyl)-benzensulfonamid (1.18 mmol, 1.0 eq.) und 250 mg Aldehyd **346** (1.18 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.17 ml Essigsäure (177 mg, 2.95 mmol, 2.5 eq.) sowie 350 mg NaBH(OAc)₃

(1.65 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wird mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) gereinigt. Es wurden 73 mg Produkt (0.14 mmol, 12%, C₃₀H₃₄N₆O₂S, 542.695 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

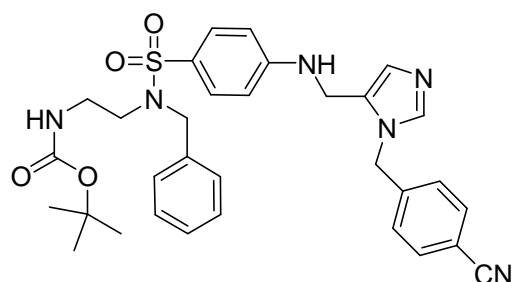
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.30-1.37 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.94 (*s*, 6H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.96-2.99 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.07-3.14 (*m*, 2H, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.21 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 4.30 (*d*, 2H, *J* = 4.4 Hz, HN-CH₂-Im), 5.34 (*s*, 2H, N-CH₂-Ar), 6.52 (*t*, 1H, *J* = 5.2 Hz, H_{Im}), 6.64-6.66 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.85 (*s*, 1H, NH), 7.29-7.34 (*m*, 7H, H_{Ar}), 7.50-7.52 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.71 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.73-7.78 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 36.8 (CH₂), 44.6 ((CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 46.3 (CH₂), 47.0 (CH₂), 51.6 (CH₂), 52.6 (CH₂), 56.1 (CH₂), 110.2 (C_{Ar}), 110.9 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 123.6 (CH_{Im}), 127.2 (C_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 131.5 (C_{Im}), 132.5 (2 x CH_{Ar}), 137.5 (CH_{Im}), 138.6 (C_{Ar}), 143.3 (C_{Ar}), 152.1 (C_{Ar}).

IR (Reinsubstanz): ν 3382 (*w*), 2227 (*w*), 1707 (*w*), 1595 (*s*), 1512 (*m*), 1454 (*m*), 1322 (*m*), 1144 (*s*), 1091 (*m*), 1016 (*w*), 934 (*w*), 821 (*m*), 773 (*m*), 728 (*m*), 697 (*m*), 664 (*w*), 542 (*s*).

Schmelzpunkt: 98°C.

2-Amino-*N*-benzyl-*N*-(4-(1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)phenylsulfonyl)ethyl-*tert*-butylcarbamate (484**) {Schi-19056}**

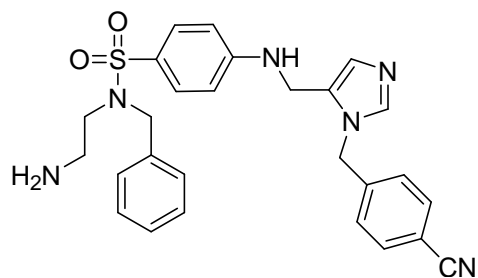


Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 660 mg *N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzyl-2-aminoethyl)-*tert*-butylcarbamate (0.89 mmol, 1.0 eq.), 188 mg Aldehyd **346** (0.89 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.13 ml Essigsäure (2.23 mmol, 2.5 eq.) und 264 mg NaBH(OAc)₃ (1.25 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (EtOAc/MeOH/NH₃ 20:1:0.21) lieferte 202 mg Produkt (0.34 mmol, 38%, C₃₂H₃₆N₆O₄S, 600.731 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.02-3.08 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-N), 3.16 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz, NH-CH₂-CH₂-N), 4.06 (t, 1H, *J* = 5.0 Hz, NH), 4.16 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz, NH-CH₂-Im), 4.28 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.69 (br s, 1H, NH), 5.25 (s, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.53 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.15 (br s, 1H, NH), 7.26-7.32 (m, 5H, H_{Ar} und H_{Im}), 7.60-7.65 (m, 5H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 28.4 (C(CH₃)₃), 37.5 (NH-CH₂-CH₂-N), 48.2 (NH-CH₂-Im), 48.4 (Im-CH₂-Ar), 53.2 (CH₂-Ph), 60.4 (NH-CH₂-CH₂-N), 79.4 (C(CH₃)₃), 112.2 (2 x CH_{Ar} und C_{Ar}), 118.1 (CN), 126.9 (C_{Ar}), 127.2 (2 x CH_{Ar} und CH_{Im}), 127.7 (C_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 129.8 (C_{Im}), 132.8 (2 x CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 139.1 (CH_{Im}), 141.4 (C_{Ar}), 150.7 (C_{Ar}), 155.6 (C(O)).

***N*-(2-Aminoethyl)-*N*-benzyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-benzensulfonamid (**498**) {Schi-19011}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV13 aus 192 mg der Boc-geschützten Verbindung **484** (0.32 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Es wurden 98 mg Produkt (0.20 mmol, 63%, C₂₇H₂₈N₆O₂S, 500.615 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.58 (*t*, 2H, *J* = 6.4 Hz, NH₂-CH₂-CH₂-N), 3.11 (*t*, 2H, *J* = 6.4 Hz, NH₂-CH₂-CH₂-N), 4.16 (*d*, 2H, *J* = 5.0 Hz, NH-CH₂-Im), 4.27 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.25 (*s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.53 (*d*, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.10-7.15 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.26-7.32 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.62-7.65 (*m*, 5H, H_{Ar}).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.16-2.19 (*m*, 2H, NH₂-CH₂-CH₂-N), 3.06-3.09 (*m*, 2H, NH₂-CH₂-CH₂-N), 4.11 (*d*, 2H, *J* = 5.1 Hz, NH-CH₂-Im), 4.23 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 4.80 (*t*, 1H, *J* = 5.1 Hz, NH), 5.21 (*s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.48-6.50 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.03 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.06-7.07 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.22-7.27 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.51-7.53 (*m*, 5H, 4 x H_{Ar} + H_{Im}).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.04-2.08 (*m*, 2H, NH₂-CH₂-CH₂-N), 2.98-3.01 (*m*, 2H, NH₂-CH₂-CH₂-N), 4.13 (*d*, 2H, *J* = 5.4 Hz, HN-CH₂-Im), 4.19 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.30 (*s*, 2H, N-CH₂-Ar), 6.57-6.59 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.79 (*t*, 1H, *J* = 5.4 Hz, H_{Im}), 6.92 (*br s*, 1H, NH), 7.19-7.30 (*m*, 7H, H_{Ar}), 7.45-7.48 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.74-7.76 (*m*, 3H, H_{Ar} und H_{Im}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 36.2 (NH₂-CH₂-CH₂-N), 44.8 (NH-CH₂-Im), 47.0 (Im-CH₂-Ar), 51.8 (CH₂-Ph), 57.2 (H₂N-CH₂-CH₂-N), 110.2 (C_{Ar}), 111.3 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 124.6 (CH_{Im}), 127.2 (C_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar} und CH_{Im}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 132.4 (2 x CH_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Im}), 142.9 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}).

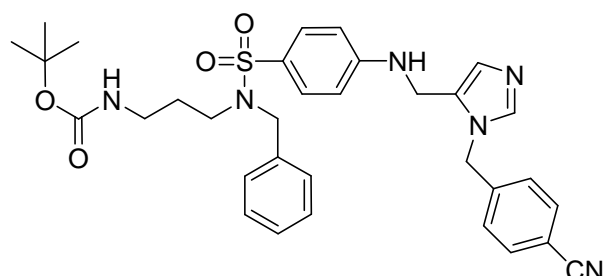
MS (ESI): *m/z* = 501 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = berechnet für C₂₇H₂₈N₆O₂S [M]⁺: 501.6152; gefunden: 501.2072.

IR (Reinsubstanz): ν 3238 (*w*), 2940 (*w*), 2858 (*w*), 2821 (*w*), 2770 (*w*), 2227 (*w*), 1594 (*s*), 1494 (*m*), 1453 (*w*), 1415 (*w*), 1327 (*m*), 1143 (*s*), 1092 (*s*), 1103 (*w*), 934 (*w*), 818 (*m*), 756 (*w*), 733 (*m*), 697 (*m*), 664 (*m*), 600 (*w*), 542 (*s*).

Schmelzpunkt: 80 °C.

2-Amino-*N*-benzyl-*N*-(4-(1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)phenylsulfonyl)propyl-*tert*-butylcarbamate (485)

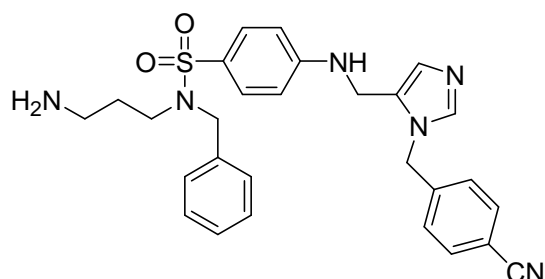


Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 521 mg *N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzyl-3-aminopropyl)-*tert*-butylcarbamate (1.24 mmol, 1.0 eq.) und 262 mg Aldehyd **346** (1.24 mmol, 1.0 eq.) sowie 0.18 ml Essigsäure (186 mg, 3.10 mmol, 2.5 eq.) und 368 mg NaBH(OAc)₃ (1.74 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wird mittels FC (EtOAc/MeOH/NH₃ 20:1:0.21) gereinigt. Es wurden 444 mg Produkt (0.72 mmol, 58%, C₃₃H₃₈N₆O₄S, 614.758 g/mol) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.40-1.46 (*m*, 11H, C(CH₃)₃ und NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.97 (*q*, 2H, *J* = 5.4 Hz, NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.09 (*t*, 2H, *J* = 6.9 Hz, NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.15 (*br s*, 3H, NH-CH₂-Im), 4.24 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 4.66 (*br s*, 1H, NH), 5.25 (*s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.53 (*d*, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.10-7.13 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.26-7.30 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.58-7.64 (*m*, 5H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 28.3 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 28.6 (C(CH₃)₃), 37.5 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-N und NH-CH₂-Im), 45.9 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 48.4 (CH₂-Ph), 52.7 (Im-CH₂-Ar), 79.0 (C(CH₃)₃), 112.1 (2 x CH_{Ar}), 112.4 (C_{Ar}), 118.0 (CN), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.9 (CH_{Im}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 129.3 (2 x CH_{Ar} und C_{Im}), 130.1 (CH_{Ar}), 132.9 (2 x CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 139.0 (CH_{Im}), 141.3 (C_{Ar}), 150.5 (C_{Ar}), 155.9 (C(O)).

***N*-(3-Aminopropyl)-*N*-benzyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)benzensulfonamid (499) {Schl-19012}**

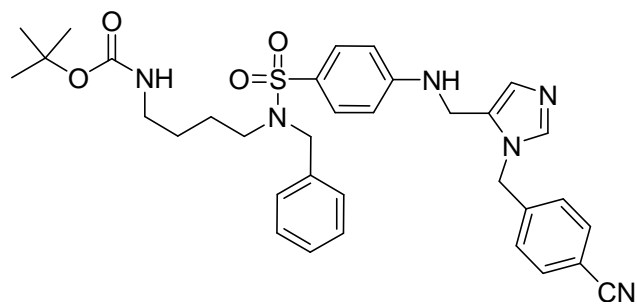


Gemäß AAV13 aus 387 mg Verbindung **485** (0.63 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Es wurden 219 mg Produkt (0.43 mmol, 68%, C₂₈H₃₀N₆O₂S, 514.642 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (*quin*, 2H, $J = 6.9$ Hz, NH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.56 (*t*, 2H, $J = 6.7$ Hz, NH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.15 (*t*, 2H, $J = 7.1$ Hz, NH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.16 (*d*, 2H, $J = 5.1$ Hz, NH-CH₂-Im), 4.27 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.25 (*s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.53 (*d*, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.10-7.14 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.26-7.29 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.62-7.65 (*m*, 5H, H_{Ar} und H_{Im}).

Für umfangreichere analytische Untersuchungen war die vorhandene Substanzmenge zu gering.

2-Amino-*N*-benzyl-*N*-(4-(1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)phenylsulfonyl)butyl-*tert*-butylcarbamate (486)



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 416 mg *N*-(4-Aminophenylsulfonyl)-*N*-benzyl-4-aminobutyl)-*tert*-butylcarbamate (0.96 mmol, 1.0 eq.) und 203 mg Aldehyd **346** (0.96 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.14 ml Es-

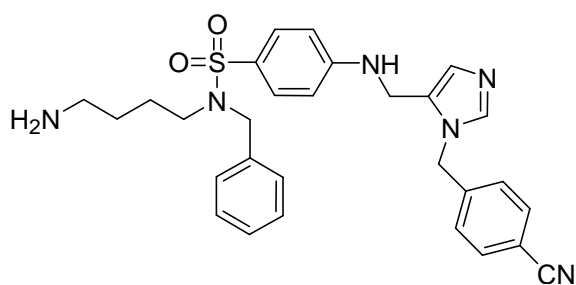
sigsäure (2.40 mmol, 2.5 eq.) und 304 mg NaBH(OAc)₃ (1.44 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (EtOAc/MeOH/NH₃ 20:1:0.21) gereinigt. Es wurden 396 mg Produkt (0.63 mmol, 66%, C₃₄H₄₀N₆O₄S, 628.784 g/mol) als hellgelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.28-1.34 (*m*, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.41 (*s*, 9H, C(CH₃)₃), 2.90-2.94 (*m*, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.05 (*t*, 2H, $J = 6.8$ Hz, NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.16 (*br s*, 3H, NH-CH₂-Im), 4.25 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 4.38 (*br s*, 1H, NH), 5.25 (*s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.52 (*d*, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.10-7.13 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.26-7.30 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.58-7.64 (*m*, 5H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 25.2 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.1 (C(CH₃)₃), 30.0 (CH₂), 37.1 (CH₂), 39.6 (CH₂), 47.9 (CH₂), 48.0 (CH₂), 52.1 (CH₂), 53.8 (CH₂), 60.1 (CH₂), 78.7 (C(CH₃)₃), 111.6 (C_{Ar}), 111.8 (2 x CH_{Ar}), 118.0 (CN), 126.5 (CH_{Im}), 127.0 (2 x CH_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}),

129.1 (C_{Ar}), 132.4 (3 x CH_{Ar}), 136.5 (C_{Im}), 138.7 (CH_{Im}), 141.4 (C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}), 155.7 (C(O)).

***N*-(4-Aminobutyl)-*N*-benzyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)benzensulfonamid (500) {Schi-19013}**



Die Substanz wurde gemäß AAV13 aus 283 mg Verbindung **486** (0.45 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Es wurden 158 mg Produkt (0.30 mmol, 66%, C₂₉H₃₂N₆O₂S, 528.668 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23-1.28 (*m*, 4H, NH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.04 (*s*, 2H, NH₂), 2.52 (*t*, 2H, *J* = 6.7 Hz, NH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.04-3.09 (*m*, 2H, NH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.16 (*d*, 2H, *J* = 4.9 Hz, NH-CH₂-Im), 4.27 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.25 (*s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.53 (*d*, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.10-7.14 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.26-7.30 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.53-7.66 (*m*, 5H, H_{Ar} und H_{Im}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 22.4 (CH₂), 36.2 (CH₂), 47.0 (2 x CH₂), 50.2 (CH₂), 52.1 (CH₂), 60.1 (CH₂), 110.2 (C_{Ar}), 111.3 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 124.4 (CH_{Im}), 127.3 (C_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 132.4 (2 x CH_{Ar}), 137.5 (C_{Im}), 138.8 (CH_{Im}), 142.9 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}).

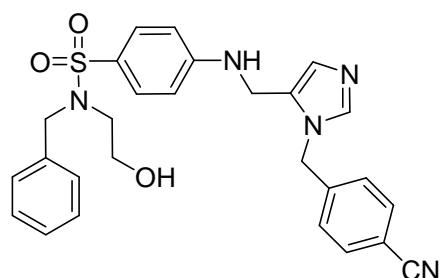
MS (ESI): *m/z* = 529 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = berechnet für C₂₉H₃₃N₆O₂S [M]⁺: 528.6684; gefunden C₃₀H₃₃N₆O₂S [M+H]⁺: 529.2385.

IR (Reinsubstanz): ν 2227 (*w*), 1669 (*w*), 1549 (*s*), 1494 (*w*), 1454 (*w*), 1415 (*w*), 1326 (*m*), 1143 (*s*), 1092 (*m*), 1002 (*w*), 934 (*w*), 913 (*w*), 818 (*m*), 733 (*m*), 697 (*m*), 664 (*m*), 601 (*w*), 543 (*s*).

Schmelzpunkt: 91 °C.

***N*-Benzyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-(2-hydroxyethyl)benzensulfonamid (494) {Schl-19016}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 287 mg 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(2-hydroxyethyl)benzensulfonamid (0.95 mmol, 1.0 eq.) und 200 mg Aldehyd **346** (0.95 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (143 mg, 2.38 mmol, 2.5 eq.) sowie 282 mg NaBH(OAc)₃ (1.33 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wird mittels FC (DCM/MeOH 10:1) gereinigt und 275 mg Produkt (0.55 mmol, 58%, C₂₇H₂₇N₅O₃S, 501.600 g/mol) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.20 (*t*, 2H, *J* = 5.4 Hz, OH-CH₂-CH₂-N), 3.48 (*t*, 2H, *J* = 5.4 Hz, OH-CH₂-CH₂-N), 4.15-4.17 (*m*, 3H, NH-CH₂-Im), 4.33 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.24 (*s*, 2H, N-CH₂-Ar), 6.52-6.54 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.11-7.14 (*m*, 3H, H_{Ar} und H_{Im}), 7.27-7.34 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.62-7.64 (*m*, 5H, 4 x H_{Ar} + H_{Im}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 37.4 (NH-CH₂-Im), 44.9 (OH-CH₂-CH₂-N), 48.3 (Im-CH₂-Ar), 53.1 (CH₂-Ph), 60.1 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 111.4 (2 x CH_{Ar} und C_{Ar}), 118.7 (CN), 125.4 (C_{Ar}), 127.3 (2 x CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Im}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.1 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 129.5 (2 x CH_{Ar}), 129.7 (C_{Im}), 132.9 (2 x CH_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 139.0 (CH_{Im}), 142.2 (C_{Ar}), 151.6 (C_{Ar}).

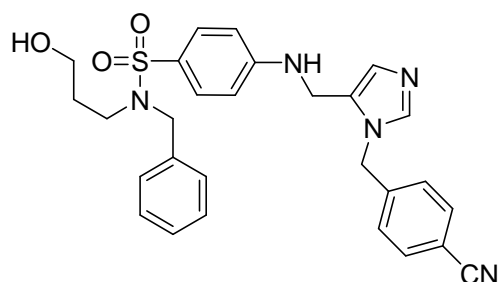
MS (EI): *m/z* = 501 (2, [M]⁺), 476 (11, [M-CN]⁺), 470 (41), 352 (29), 351 (72), 288 (24), 196 (100, [4-(5-Methyl-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitril-H]⁺), 116 (29, [4-Methyl-benzonitril-H]⁺).

HRMS (EI): *m/z* = berechnet für C₂₇H₂₇O₃N₅S [M]⁺: 501.6000; gefunden: 501.1814.

IR (Reinsubstanz): ν 2228 (w), 1595 (s), 1495 (m), 1454 (w), 1416 (w), 1327 (s), 1145 (s), 1107 (m), 1091 (m), 1007 (w), 935 (w), 878 (w), 818 (m), 761 (m), 728 (m), 697 (m), 665 (m), 601 (w), 545 (s).

Schmelzpunkt: 74 °C.

***N*-Benzyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5yl)methylamino)-*N*-(3-hydroxypropyl)benzensulfonamid (495) {Schl-19017}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 304 mg 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(3-hydroxypropyl)benzenesulfonamid (0.95 mmol, 1.0 eq.) und 200 mg Aldehyd **346** (0.95 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (143 mg, 2.38 mmol, 2.5 eq.) und 282 mg NaBH(OAc)₃ (1.33 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 35 mg Produkt (0.07 mmol, 8%, C₂₈H₂₉N₅O₃S, 515.627 g/mol) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (*m*, 2H, OH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.16 (*t*, 2H, *J* = 6.8 Hz, OH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.46 (*t*, 2H, *J* = 5.8 Hz, OH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.13 (*d*, 2H, *J* = 5.1 Hz, NH-CH₂-Im), 4.22 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 4.68 (*t*, 1H, *J* = 5.1 Hz, NH), 5.22 (*s*, 2H, HN-CH₂-Ar), 6.48-6.51 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.05 (*br s*, 1H, H_{Im}), 7.07-7.09 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.26 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.51 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.53-7.55 (*m*, 4H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 27.6 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 37.4 (NH-CH₂-Im), 45.2 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 48.3 (Im-CH₂-Ar), 52.9 (CH₂-Ph), 58.8 (OH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 112.1 (2 x CH_{Ar} und C_{Ar}), 118.6 (CN), 126.9 (C_{Ar}), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Im}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 129.7 (C_{Im}), 132.8 (2 x CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 139.0 (CH_{Im}), 141.3 (C_{Ar}), 150.6 (C_{Ar}).

MS (EI): *m/z* = 515 (31, [M]⁺), 470 (42, [M-Ethanol]⁺), 197 (23, [4-(5-Methyl-imidazol-1-ylmethyl)benzonitril]⁺), 196 (95, [4-(5-Methyl-imidazol-1-ylmethyl)benzonitril-H]⁺), 164 (100, [3-(Benzylamino)-1-propanol-H]⁺), 116 (29).

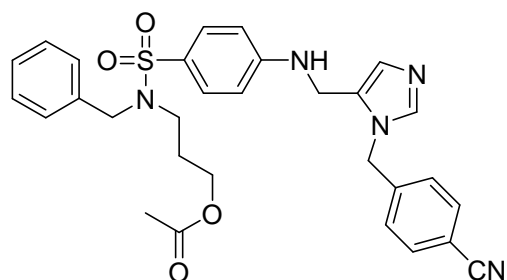
MS (ESI): *m/z* = 516 [M+H]⁺, 538 [M+Na]⁺, 1031 [2M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = berechnet für C₂₈H₂₉N₅O₃S [M]⁺: 516.2069; gefunden: C₂₈H₃₀N₅O₃S [M+H]⁺.

IR (Reinsubstanz): ν 2926 (w), 2856 (w), 2228 (w), 1595 (s), 1495 (w), 1453 (w), 1321 (m), 1144 (s), 1091 (w), 1017 (w), 921 (w), 819 (m), 730 (m), 697 (m), 665 (m), 601 (w), 545 (s).

Schmelzpunkt: 72 °C.

3-(*N*-Benzyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)phenylsulfonylamin)propylacetat (496) {Schl-19018}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 344 mg *N*-Benzyl-*N*-(4-aminophenylsulfonyl)-3-aminopropylacetat (0.95 mmol, 1.0 eq.) und 200 mg Aldehyd **346** (0.95 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.14 ml Essigsäure (143 mg, 2.38 mmol, 2.5 eq.) sowie 282 mg NaBH(OAc)₃ (1.33 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wird mittels FC (DCM/MeOH 10:1) gereinigt. Es wurden 107 mg Produkt (0.20 mmol, 21%, C₃₀H₃₁N₅O₄S, 557.663 g/mol) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.61-1.67 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.91 (*s*, 3H, CH₃), 3.10 (*m*, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.84 (*t*, 2H, *J* = 6.2 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.14 (*d*, 2H, *J* = 5.1 Hz, NH-CH₂-Im), 4.23 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 4.40 (*t*, 1H, *J* = 5.1 Hz, NH), 5.23 (*s*, 2H, Im-CH₂-Ar), 6.51-6.52 (*m*, 2H, 2 x H_{Ar}), 7.09-7.10 (*m*, 3H, 2 x H_{Ar} und H_{Im}), 7.25-7.31 (*m*, 5H, 5 x H_{Ar}), 7.56-7.59 (*m*, 5H, 4 x H_{Ar} und H_{Im}).

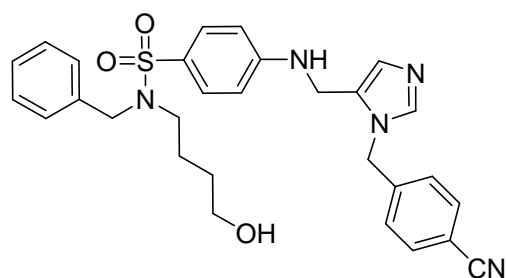
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 20.8 (CH₃), 27.6 (O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 37.5 (HN-CH₂-Im), 44.9 (O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 48.3 (CH₂-Ph), 52.4 (Im-CH₂-Ar), 61.6 (O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 112.2 (2 x CH_{Ar} und C_{Ar}), 112.3 (C_{Ar}), 118.1 (CN), 127.1 (2 x CH_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Im}), 127.8 (C_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 132.8 (2 x CH_{Ar}), 136.3 (C_{Im}), 139.2 (CH_{Im}), 141.3 (C_{Ar}), 150.4 (C_{Ar}), 170.8 (C(O)).

MS (EI): *m/z* (%) = 558 (17, [M+H]⁺), 557 (48, [M]⁺), 362 (6, [Essigsäure-3-[(4-aminobenzensulfonyl)benzylamino]propylester]⁺), 352 (22), 351 (57), 288 (33), 275 (39), 207 (24, [3-(Benzylamino)propylacetat]⁺), 206 (87, [3-(Benzylamino)propylacetat-H]⁺), 197 (47, [4-(5-Methylimidazol-1-yl-methyl)benzonitril]⁺), 196 (100, [4-(5-

Methylimidazol-1-ylmethyl)benzonitril- H^+), 146 (30), 116 (54, [4-Methylbenzonitril- H^+), 91 (35).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 557.6632; gefunden: 557.2097.

***N*-Benzyl-4-((1-(4-cyanbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methylamino)-*N*-(4-hydroxybutyl)benzensulfonamid (497) {Schl-19019}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 200 mg 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(4-hydroxybutyl)benzensulfonamid (0.60 mmol, 1.0 eq.) und 126 mg Aldehyd **346** (0.60 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.1 ml Essigsäure (89 mg, 1.50 mmol, 2.5 eq.) und 177 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.84 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Durch Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) wurden 47 mg Produkt (0.09 mmol, 15%, $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 529.653 g/mol) als gelber Feststoff erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19-1.28 (*m*, 4H, $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.95-2.98 (*m*, 2H, $\text{OH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.19 (*dd*, 2H, $J = 6.1$ Hz, $J = 11.2$ Hz, $\text{OH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.16 (*d*, 2H, $J = 5.4$ Hz, $\text{NH-CH}_2\text{-Im}$), 4.19 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.30 (*t*, 1H, $J = 4.7$ Hz, OH), 5.37 (*s*, 2H, $\text{Im-CH}_2\text{-Ar}$), 6.59-6.61 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.79 (*t*, 1H, $J = 5.5$ Hz, NH), 6.96 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.23-7.33 (*m*, 7H, H_{Ar}), 7.46-7.48 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.76-7.78 (*m*, 3H, H_{Ar} und H_{Im}).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 24.4 ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 29.4 ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 36.2 ($\text{N-CH}_2\text{-Im}$), 47.1 ($\text{Im-CH}_2\text{-Ar}$), 48.2 ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 51.4 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 60.1 ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 110.2 (C_{Ar}), 111.3 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 124.7 (CH_{Im}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 132.4 (2 x CH_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 138.5 (C_{Im}), 138.7 (CH_{Im}), 142.9 (C_{Ar}), 151.2 (C_{Ar}).

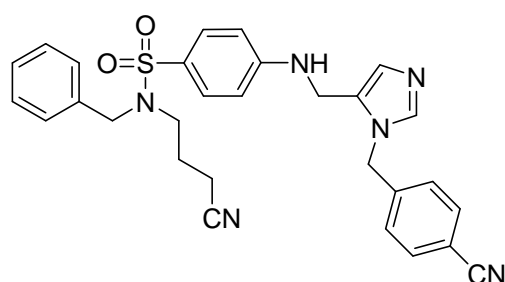
MS (ESI): m/z = 530.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 552.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 529.6531; gefunden: 530.2225.

IR (Reinsubstanz): ν 2923 (w), 2858 (w), 2227 (w), 1595 (s), 1494 (m), 1453 (w), 1319 (m), 1143 (s), 1090 (s), 1019 (m), 922 (w), 817 (m), 767 (m), 724 (m), 696 (m), 663 (s), 600 (w), 544 (s).

Schmelzpunkt: 74 °C.

***N*-Benzyl-4-(3-(4-cyanbenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)-*N*-(3-cyanpropyl)-benzensulfonamid (503) {Schl-19054}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 400 mg 4-Amino-*N*-benzyl-*N*-(3-cyanpropyl)benzensulfonamid (1.21 mmol, 1.0 eq.), 255 mg Aldehyd **346** (1.21 mmol, 1.0 eq.) und 0.17 ml Essigsäure (182 mg, 3.03 mmol, 2.50 eq.) unter Zugabe von 359 mg NaBH(OAc)₃ (1.69 mmol,

1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 204 mg Produkt (0.39 mmol, 32%, C₂₉H₂₈N₆O₂S, 524.637 g/mol) als hellgelben Feststoff.

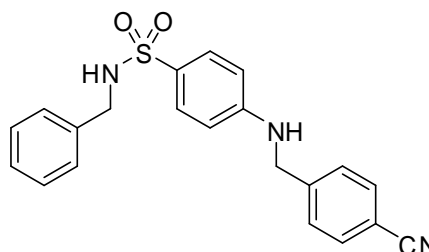
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.48-1.54 (*m*, 2H, NC-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.28 (*t*, 2H, *J* = 7.2 Hz, NC-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.04-3.07 (*m*, 2H, NC-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.18 (*d*, 2H, *J* = 5.3 Hz, NH-CH₂-Ar), 4.21 (*s*, 2H, CH₂-Ph), 5.38 (*s*, 2H, N-CH₂-Ar), 6.62-6.63 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.85 (*t*, *J* = 5.4 Hz, NH), 6.98 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.23-7.25 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.27-7.36 (*m*, 5H, H_{Ar}), 7.49-7.51 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.77-7.79 (*m*, 3H, 2 x H_{Ar} und H_{Im}).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.4 (NC-CH₂-CH₂-CH₂-N), 24.1 (NC-CH₂-CH₂-CH₂-N), 36.2 (NC-CH₂-CH₂-CH₂-N), 47.1 (CH₂), 47.2 (CH₂), 51.9 (CH₂), 110.2 (C_{Ar}), 111.4 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 119.8 (2 x CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Im}), 127.4 (C_{Ar}), 127.5 (2 x CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 132.4 (2 x CH_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 138.8 (CH_{Im} und C_{Im}), 142.9 (C_{Ar}).

IR (Reinsubstanz): ν 3374 (w), 2855 (w), 2228 (w), 1671 (w), 1594 (s), 1508 (w), 1494 (w), 1453 (w), 1416 (w), 1324 (m), 1145 (s), 1104 (w), 1092 (w), 1001 (w), 920 (w), 890 (w), 891 (m), 771 (m), 723 (m), 697 (m), 664 (m), 600 (m), 544 (s).

Schmelzpunkt: 73 °C.

***N*-Benzyl-4-(4-cyanbenzylamino)benzensulfonamid (504)**



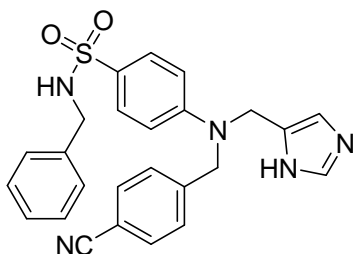
Die Verbindung wurde gemäß AAV14 aus 600 mg 4-Amino-*N*-benzylbenzensulfonamid (2.29 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 200 mg NaOH (5.00 mmol, 2.2 eq.) und 493 mg 4-(Brommethyl)benzonitril (2.52 mmol, 1.1 eq.) hergestellt. Der Ansatz wurde 5 h zum Sieden erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM 20:1) lieferte 690 mg Produkt (1.83 mmol, 80%, C₂₁H₁₉N₃O₂S, 377.459 g/mol) als beigen Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.21 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.26 (s, 2H, NH-CH₂-Ar), 6.07 (*br s*, 2H, 2 x NH), 6.67-6.68 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.09-7.11 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.16-7.18 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.27 (*m*, 3H, H_{Ar}), 7.52-7.53 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.61-7.62 (*m*, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 51.1 (CH₂-Ph), 52.3 (HN-CH₂-Ar), 109.6 (C_{Ar}), 112.8 (2 x CH_{Ar}), 118.6 (CN), 123.2 (C_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 131.7 (2 x CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 143.2 (C_{Ar}), 153.0 (C_{Ar}).

MS (ESI): *m/z* = 378.04 [M+H]⁺, 400.04 [M+Na]⁺.

4-(((1*H*-imidazol-5-yl)methyl)-(4-cyanbenzyl)amino)-*N*-benzylbenzensulfonamid (514) {Schi-19020}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 300 mg *N*-Benzyl-4-(4-cyanbenzylamino)benzensulfonamid (0.79 mmol, 1.0 eq.) und 76 mg Imidazol-4(5)carbaldehyd (0.79 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.11 ml Essigsäure (118 mg, 1.98 mmol, 2.5 eq.) sowie 234 mg NaBH(OAc)₃ (1.11 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 226 mg Produkt (0.49 mmol, 63%, C₂₅H₂₃N₅O₂S, 457.547 g/mol) als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.17 (*d*, 2H, J = 2.3 Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.09 (*d*, 1H, J = 4.5 Hz, NH), 4.21 (*s*, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-Im}$), 4.26 (*s*, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 6.76-6.78 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.90 (*t*, 1H, J = 5.5 Hz, H_{Im}), 7.00 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.08-7.09 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.17 (*m*, 3H, H_{Ar} und NH), 7.24-7.26 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.56-7.57 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.62 (*m*, 3H, H_{Ar}), 11.92 (*br s*, 1H, NH_{Im}).

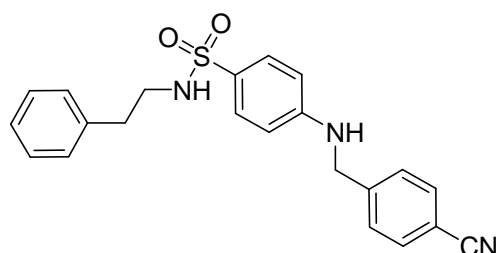
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 48.4 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 51.2 (N- $\text{CH}_2\text{-Im}$), 52.3 (N- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 109.6 (C_{Ar}), 111.4 (CH_{Im}), 118.6 (CN), 123.3 (C_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 128.0 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.6 (3 x CH_{Ar}), 128.7 (3 x CH_{Ar}), 131.7 (2 x CH_{Ar}), 134.9 (CH_{Im} und C_{Im}), 136.1 (C_{Ar}), 143.2 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 457 (0.6, $[\text{M}]^+$), 378 (55, $[\text{M}-(\text{CH}_2\text{-Imidazolyl})+\text{H}]^+$), 377 (100, $[\text{M}-(\text{CH}_2\text{-Imidazolyl})]^+$), 221 (78), 157 (55), 140 (32), 116 (25, $[\text{4-Methylbenzonitril-H}]^+$), 93 (38, $[\text{Toluol}+\text{H}]^+$), 92 (34, $[\text{Toluol}]^+$), 91 (31, $[\text{Toluol-H}]^+$).

IR (Reinsubstanz): ν 3394 (w), 2855 (w), 2223 (w), 1595 (s), 1514 (m), 1457 (w), 1321(s), 1147 (s), 1095 (s), 1038 (s), 828 (m), 773 (s), 729 (w), 693 (m), 630 (w), 597 (s), 561 (s), 543 (s), 453 (s).

Schmelzpunkt: 150 °C.

4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-phenethylbenzensulfonamid (505)



Die Verbindung wurde gemäß AAV14 aus 660 mg 4-Amino-*N*-(phenylethyl)benzensulfonamid (2.39 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 210 mg NaOH (5.25 mmol, 2.2 eq.) und 501 mg 4-(Brommethyl)benzonitril (2.63 mmol, 1.1 eq.)

her-gestellt. Der Ansatz wurde 2 h zum Sieden erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM 30:1) lieferte 672 mg Produkt (1.72 mmol, 72%, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 391.486 g/mol) als hellgelber Feststoff.

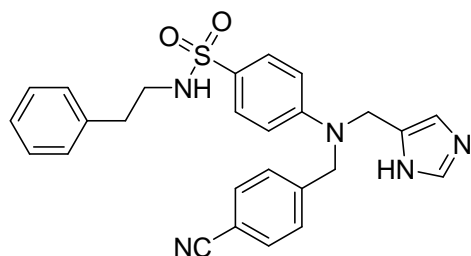
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.50-2.61 (*m*, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 3.21 (*dd*, 2H, J = 6.9 Hz, J = 9.2 Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 4.35 (*s*, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-Ar}$), 6.64-6.70 (*m*, 2H,

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.01 (*d*, 2H, $J = 6.9$ Hz, H_{Ar}), 7.17 (*ddd*, 3H, $J = 5.9$ Hz, $J = 9.5$ Hz, $J = 10.9$ Hz, H_{Ar}), 7.50 (*td*, 4H, $J = 6.2$ Hz, $J = 12.8$ Hz, H_{Ar}), 7.77 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 34.2 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 50.0 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 51.1 (HN- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 109.9 (C_{Ar}), 112.8 (2 x CH_{Ar}), 118.7 (CN), 123.3 (C_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 132.1 (2 x CH_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 143.7 (C_{Ar}), 153.0 (C_{Ar}).

MS (ESI): $m/z = 391.49$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 414.04 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 805.22 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

4-(((1*H*-Imidazol-5-yl)methyl)-(4-cyanbenzyl)amino)-*N*-phenethylbenzensulfonamid (515) {Schl-19021}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 520 mg 4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-phenethylbenzensulfonamid (1.33 mmol, 1.0 eq.) und 127 mg Imidazol-4(5)-carbaldehyd (1.33 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.19 ml Essigsäure (200 mg, 3.32 mmol, 2.5 eq.) sowie 394 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.86 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 15:1) lieferte 230 mg Produkt (0.49 mmol, 37%, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 471.574 g/mol) als hellgelben Feststoff.

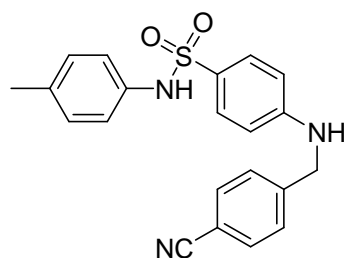
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.55-2.58 (*m*, 2H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 3.20 (*dd*, 2H, $J = 6.9$ Hz, $J = 9.1$ Hz, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 4.21 (*d*, 2H, $J = 5.4$ Hz, N- $\text{CH}_2\text{-Im}$), 4.35 (*s*, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 6.76-6.77 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.89 (*t*, $J = 5.5$ Hz, 1H, H_{Im}), 6.99-7.01 (*m*, 3H, 2 x H_{Ar} und NH), 7.14-7.17 (*m*, 1H, H_{Ar}), 7.19-7.22 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.54 (*m*, 4H, H_{Ar}), 7.60 (*d*, 1H, $J = 1.0$ Hz, H_{Im}), 7.76-7.79 (*m*, 2H, H_{Ar}), 11.90 (*br s*, 1H, NH_{Im}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 34.2 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 40.0 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ liegt unter dem DMSO-Signal), 50.0 (N- $\text{CH}_2\text{-Im}$), 51.1 (Im- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 109.9 (C_{Ar}), 111.4 (CH_{Im}), 118.7 (CN), 123.3 (C_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.1 (3 x CH_{Ar}), 128.4 (3 x CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 132.1 (2 x CH_{Ar}), 134.9 (CH_{Im} und C_{Im}), 138.2 (C_{Ar}), 143.7 (C_{Ar}), 152.2 (C_{Ar}).

IR (Reinsubstanz): ν 3120 (w), 2787 (w), 2227 (w), 2656 (w), 2582 (w), 1698 (s), 1538 (w), 1514 (m), 1446 (s), 1372 (m), 1336 (s), 1308 (s), 1229 (m), 1147 (m), 1101 (s), 984 (s), 928 (m), 862 (s), 837 (s), 774 (s), 765 (s), 675 (w), 616 (s), 516 (m).

Schmelzpunkt: 170 °C.

4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-*p*-tolylbenzensulfonamid (506)



Die Verbindung wurde gemäß AAV14 aus 700 mg 4-Amino-*N*-*p*-tolyl-benzensulfonamid (0.27 mol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 235 mg NaOH (5.87 mmol, 2.2 eq.) und 549 mg 4-(Brommethyl)benzonitril (2.80 mmol, 1.05 eq.) hergestellt.

Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM 40:1) lieferte 873 mg Produkt (2.31 mmol, 85%, C₂₁H₁₉N₃O₂S, 377.459 g/mol) als gelber Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.19 (s, 3H, CH₃), 4.77 (s, 2H, CH₂-Ar), 6.59-6.66 (m, 2H, H_{Ar}), 6.95-6.96 (m, 2H, H_{Ar}), 7.03-7.04 (m, 2H, H_{Ar}), 7.23-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{Ar}).

Das aminische sowie das amidische Proton werden im Spektrum nicht aufgelöst.

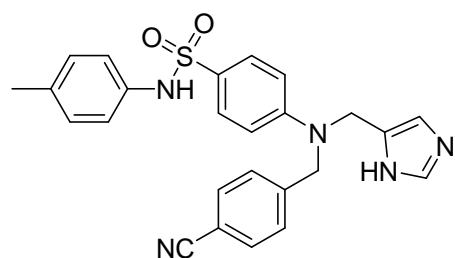
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 20.3 (CH₃), 54.8 (CH₂-Ar), 109.9 (C_{Ar}), 111.1 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 122.3 (C_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 132.1 (2 x CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}).

MS (ESI): *m/z* = 378.10 [M+H]⁺, 400.10 [M+Na]⁺, 416.10 [M+K]⁺, 777.36 [2M+Na]⁺.

IR (Reinsubstanz): ν 3373 (w), 2228 (w), 1625 (m), 1593 (s), 1503 (s), 1434 (w), 1415 (w), 1339 (m), 1317 (m), 1150 (s), 1089 (m), 868 (m), 826 (m), 793 (w), 688 (s), 585 (s), 549 (s).

Schmelzpunkt: 71 °C.

4-((4-Cyanbenzyl)-(3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)-*N*-*p*-tolyl-benzensulfonamid (516) {Schi-19025}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 400 mg 4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-*p*-tolylbenzensulfonamid (1.06 mmol, 1.0 eq.) und 102 mg Imidazol-4(5)-carbaldehyd (1.06 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.15 ml Essigsäure (159 mg, 2.65 mmol, 2.5 eq.)

sowie 314 mg NaBH(OAc)₃ (1.48 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 405 mg Produkt (0.89 mmol, 84%, C₂₅H₂₃N₅O₂S, 457.547 g/mol) als hellgelben Feststoff.

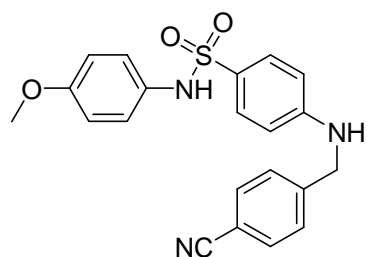
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.20 (s, 3H, CH₃), 4.21 (*d*, 2H, *J* = 5.4 Hz, N-CH₂-Im), 4.78 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.73-6.75 (*m*, 2H, 2 x CH_{Ar}), 6.90 (*t*, 1H, *J* = 5.4 Hz, H_{Im}), 6.95-6.97 (*m*, 2H, CH_{Ar}), 7.08 (*br s*, 1H, NH), 7.03-7.05 (*m*, 2H, CH_{Ar}), 7.29-7.32 (*m*, 2H, CH_{Ar}), 7.46-7.47 (*m*, 2H, CH_{Ar}), 7.62 (*br s*, 1H, H_{Im}), 7.69-7.71 (*m*, 2H, CH_{Ar}), 11.90 (*br s*, 1H, NH_{Im}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 20.3 (CH₃), 52.7 (2 x CH₂), 109.9 (C_{Ar}), 111.1 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 122.2 (CH_{Im}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 129.1 (2 x CH_{Ar}), 132.1 (2 x CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar} und C_{Im}), 136.5 (CH_{Im}), 136.7 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}).

MS (ESI): *m/z* = 458.03 [M+H]⁺, 915.24 [2M+H]⁺.

IR (Reinsubstanz): ν 2227 (w), 1599 (s), 1507 (s), 1327 (m), 1149 (s), 1090 (m), 821 (m), 686 (m), 585 (s), 549 (s).

Schmelzpunkt: 110 °C

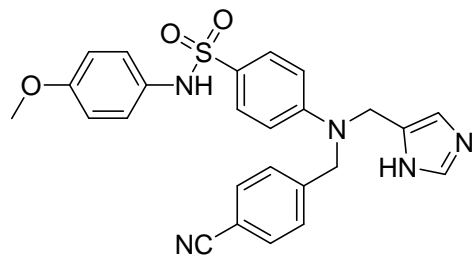
4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(4-methoxyphenyl)benzensulfonamid (507)

Die Verbindung wurde gemäß AAV14 aus 0.41 g 4-Amino-*N*-(4-methoxyphenyl)-benzensulfonamid (1.46 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 300 mg 4-(Brommethyl)benzonitril (1.54 mmol, 1.05 eq.) und 128 mg NaOH (3.21 mmol, 2.2 eq.) hergestellt. Der Ansatz wird 2.5 h zum Sieden erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 40:1) lieferte 504 mg Produkt (1.28 mmol, 88%, C₂₁H₁₉N₃O₃S, 393.459 g/mol) als gelber Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3.68 (s, 3H, CH₃), 4.14 (s, 1H, NH-CH₂-Ar), 4.23 (s, 1H, HN-CH₂-Ar), 6.61-6.68 (m, 2H, H_{Ar}), 6.72-6.79 (m, 2H, H_{Ar}), 6.95-7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62-7.72 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 51.7 (HN-CH₂-Ar), 54.9 (CH₃), 112.6 (C_{Ar}), 112.8 (2 x CH_{Ar}), 113.5 (2 x CH_{Ar}), 113.7 (CN), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 128.9 (2 x CH_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.8 (2 x CH_{Ar}), 131.7 (2 x CH_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 143.3 (C_{Ar}), 153.0 (C_{Ar}), 158.5 (C_{Ar}).

MS (EI): *m/z* (%) = 393 (71, [M]⁺), 251 (100), 238 (42), 237 (91), 121 (44).

4-((4-Cyanbenzyl)-(3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)-*N*-(4-methoxyphenyl)benzensulfonamid (508) {Schl-19026}

Gemäß AAV5a aus 350 mg *N*-(4-Methoxyphenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (0.89 mmol, 1.0 eq.) und 86 mg Imidazol-4(5)carbaldehyd (0.89 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.13 ml Essigsäure (134 mg, 2.24 mmol, 2.5 eq.) sowie 264 mg NaBH(OAc)₃ (1.25 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 380 mg Produkt (0.80 mmol, 89%, C₂₅H₂₃N₅O₃S, 473.547 g/mol) als hellgelben Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.67 (s, 3H, CH₃), 4.14 (s, 2H, CH₂), 4.23 (s, 2H,

CH_2), 6.71-6.74 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.76-6.79 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.91 (*t*, 1H, $J = 5.7$ Hz, H_{Im}), 6.98-7.00 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.23-7.25 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.547.57 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.60 (*d*, 1H, $J = 1.1$ Hz, H_{Im}), 7.62-7.54 (*m*, 2H, H_{Ar}), 11.95 (*br s*, 1H, NH_{Im}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 51.4 (CH_2), 52.3 (CH_2), 55.6 (CH_3), 110.1 (C_{Ar}), 112.0 (CH_{Ar}), 114.1 (2 x CH_{Ar}), 114.4 (CH_{Ar}), 119.3 (CN), 124.0 (CH_{Im}), 128.5 (C_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Im}), 130.1 (C_{Ar}), 130.5 (2 x CH_{Ar}), 132.4 (2 x CH_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Im}), 144.0 (C_{Ar}), 152.8 (C_{Ar}), 159.2 (C_{Ar}).

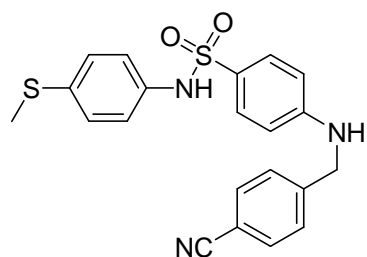
MS (ESI): $m/z = 474.33$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 495.98 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI): $m/z =$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ [M^+]: 473.1522; gefunden $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 474.1513.

IR (Reinsubstanz): ν 2226 (*w*), 1594 (*s*), 1509 (*s*), 1442 (*w*), 1415 (*w*), 1321 (*m*), 1302 (*m*), 1246 (*m*), 1176 (*w*), 1145 (*s*), 1090 (*m*), 1029 (*w*), 905 (*w*), 819 (*s*), 770 (*w*), 745 (*m*), 689 (*w*), 632 (*w*), 542 (*s*).

Schmelzpunkt: 87 °C.

4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(4-methylsulfanylphenyl)benzensulfonamid (508)



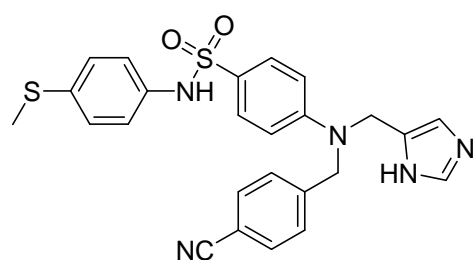
Die Verbindung wurde gemäß AAV14 aus 330 mg 4-Amino-*N*-(4-methylsulfanylphenyl)-benzensulfonamid (1.12 mmol, 1.0 eq.), 112 mg NaOH (2.80 mmol, 2.5 eq) sowie 235 mg 4-(Brommethyl)benzonitril (1.23 mmol, 1.1 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 30:1) lieferte 402 mg (0.98 mmol, 88%, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, 409.524 g/mol) als gelben Feststoff.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.40 (*s*, 3H, CH_3), 4.77 (*s*, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.74 (*s*, 1H, NH), 6.09 (*br s*, 1H, NH), 6.62 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.01 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.08-7.13 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.28 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.44-7.47 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.70-7.72 (*m*, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 14.3 (CH_3), 52.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 109.9 (C_{Ar}), 112.4 (CH_{Ar}), 112.8 (CH_{Ar}), 118.5 (CN), 121.9 (C_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 132.2 (CH_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 142.6 (C_{Ar}), 153.2 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 409 (100, $[\text{M}]^+$), 254 (53.1).

4-[(4-Cyano-benzyl)-(3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(4-methylsulfanyl-phenyl)-benzensulfonamid (518) {Schi-19023}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 331 mg 4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(4-methylsulfanylphenyl)-benzensulfonamid (0.81 mmol, 1.0 eq.), 77.6 mg Imidazol-4(5)carbaldehyd (0.81 mmol, 1.0 eq.) und 0.12 ml Essigsäure (2.03 mmol, 2.5 eq.)

sowie 240 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.13 mmol, 1.4 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 20:1) lieferte 307 mg Produkt (0.63 mmol, 77%, $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$, 489.612 g/mol) als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.40 (s, 3H, CH_3), 4.20 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-Im}$), 4.78 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.73-6.74 (m, 2H, H_{Ar}), 6.91 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, H_{Im}), 7.00-7.02 (m, 3H, 2 x H_{Ar} und H_{Im}), 7.09-7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz, NH_{Im}), 7.71-7.73 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 51.9 (CH_3), 52.2 (CH_2), 54.8 (CH_2), 108.7 (C_{Ar}), 118.5 (CN), 122.1 (C_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 129.0 (2 x CH_{Ar}), 130.7 (2 x CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 143.2 (C_{Ar}), 152.4 (C_{Ar}).

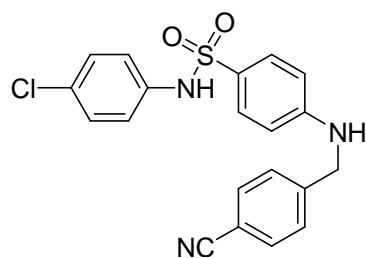
MS (ESI): m/z = 489.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 979.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 489.1293; gefunden $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490.137.

IR (Reinsubstanz): ν 3381 (w), 2853 (w), 2227 (w), 1594 (s), 1513 (w), 1490 (m), 1330 (m), 1148 (s), 1089 (m), 866 (m), 821 (s), 758 (w), 717 (w), 677 (w), 579 (s), 546 (s).

Schmelzpunkt: 103 °C.

***N*-(4-Chlorphenyl)-4-(4-cyanbenzylamino)benzensulfonamid (509)**



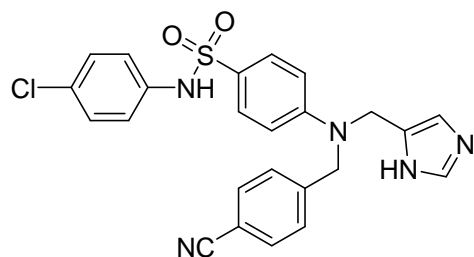
Die Verbindung wurde gemäß AAV14 aus 310 mg 4-Amino-*N*-(4-chlorphenyl)benzensulfonamid (1.31 mmol, 1.0 eq.) durch Zugabe von 222 mg 4-(Brommethyl)benzonitril (1.31 mmol, 1.0 eq.) und 131 mg NaOH (3.28 mmol, 2.5 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM 98:2) lieferte 342 mg Produkt (0.86 mmol, 66%, $C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$, 397.878 g/mol) als gelben Feststoff.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 4.80 (s, 3H, NH-CH₂-Ar), 6.62-6.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.11-7.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.71-7.73 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 52.4 (HN-CH₂-Ar), 110.1 (C_{Ar}), 112.7 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 121.5 (C_{Ar}), 128.6 (2 x CH_{Ar}), 128.7 (2 x CH_{Ar}), 129.3 (2 x CH_{Ar}), 129.7 (2 x CH_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 132.2 (2 x CH_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 153.3 (C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 397 (69, [M]⁺), 156 (100), 116 (6, [4-Methylbenzonitril-H]⁺), 108 (21), 92 (25).

***N*-(4-Chlorphenyl)-4-((4-cyanbenzyl)-(3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)benzen-sulfonamide (519) {Schi-19027}**



Die Verbindung wurde gemäß AAV9 aus 298 mg *N*-(4-Chlorphenyl)-4-(4-cyanbenzylamino)benzen-sulfonamid (0.75 mmol, 1.0 eq.) und 72 mg Imidazol-4(5)-carbaldehyd (0.75 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 0.11 ml Essigsäure (112 mg, 1.87

mmol, 2.5 eq.) sowie 223 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.05 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 216 mg Produkt (0.45 mmol, 60%, $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$, 477.966 g/mol) als hellgelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.21 (*d*, 2H, $J = 5.3$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-Im}$), 4.80 (*s*, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$), 6.74-6.76 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.96 (*t*, 1H, $J = 5.4$ Hz, H_{Im}), 7.02 (*s*, 1H, NH), 7.12-7.14 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.32 (*m*, 4H, H_{Ar}), 7.45-7.48 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.62 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.70-7.72 (*m*, 2H, H_{Ar}), 11.70 (*br s*, 1H, NH_{Im}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ 53.2 ($\text{N-CH}_2\text{-Im}$), 55.4 ($\text{N-CH}_2\text{-Ar}$), 110.8 (C_{Ar}), 111.8 (2 x CH_{Ar}), 116.5 (CH_{Im}), 119.1 (CN), 122.3 (C_{Ar}), 129.3 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 129.7 (2 x CH_{Ar}), 130.3 (2 x CH_{Ar}), 132.4 (CH_{Im}), 132.8 (2 x CH_{Ar}), 135.7 (CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Im}), 138.6 (C_{Ar}), 142.9 (C_{Ar}), 153.1 (C_{Ar}).

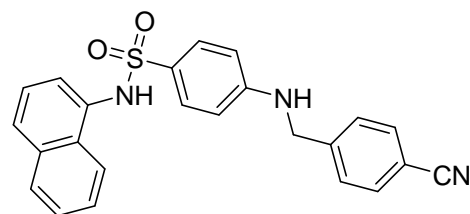
MS (EI): m/z (%) = 477 (6), 399 (38, $[\text{M}-(\text{Methylimidazol})+2\text{H}]^+$), 398 (26, $[\text{M}-(\text{Methylimidazol})+\text{H}]^+$), 397 (100, $[\text{M-Methylimidazol}]^+$), 242 (37), 241 (34), 240 (49), 239 (26), 157 (31), 108 (32), 92 (49).

HRMS (EI): m/z = berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 477.1026; gefunden: 477.1022.

IR (Reinsubstanz): ν 3378 (*w*), 2228 (*w*), 1594 (*s*), 1513 (*w*), 1487 (*m*), 1414 (*w*), 1330 (*m*), 1215 (*w*), 1148 (*s*), 1086 (*s*), 1013 (*w*), 866 (*m*), 821 (*s*), 756 (*m*), 715 (*m*), 677 (*s*), 632 (*w*), 579 (*s*), 545 (*s*), 465 (*w*).

Schmelzpunkt: 110 °C.

4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(naphthalin-1-yl)benzensulfonamid (510)



Die Verbindung wurde gemäß AAV14 aus 417 mg *N*-(Naphthalin-1-yl)-4-nitrobenzensulfonamid (1.40 mmol, 1.0 eq.) und 123 mg NaOH (3.08 mmol, 2.2 eq.) unter Zugabe von 274 mg 4-(Brommethyl)-

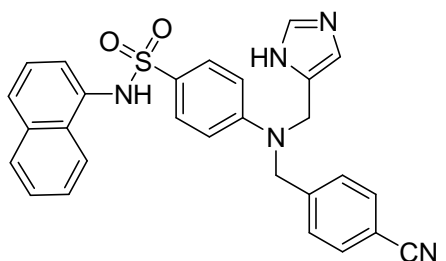
benzonitril (1.40 mmol, 1.0 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 50:1) lieferte 544 mg Produkt (1.32 mmol, 94%, $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 413.492 g/mol) als orangenen Feststoff.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 4.63 (*t*, 1H, *J* = 15.4 Hz, HN-CHH-Ar), 5.04 (*t*, 1H, *J* = 15.4 Hz, HN-CHH-Ar), 6.64-6.65 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.05-7.06 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.32-7.34 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.46 (*m*, 5H, 2 x H_{Ar} und 3 x H_{Naph}), 7.60-7.62 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.82-7.86 (*m*, 2H, H_{Naph}), 8.01-8.03 (*m*, 1H, H_{Naph}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 54.8 (HN-CH₂-Ar), 110.1 (C_{Ar}), 112.6 (2 x CH_{Ar}), 118.4 (CN), 121.6 (CH_{Naph}), 123.9 (CH_{Naph}), 125.1 (CH_{Naph}), 125.8 (C_{Naph}), 126.0 (2 x CH_{Naph}), 127.6 (CH_{Naph}), 128.3 (CH_{Naph}), 129.5 (2 x CH_{Ar}), 129.7 (2 x CH_{Ar}), 131.9 (2 x CH_{Ar}), 132.4 (C_{Naph}), 133.8 (C_{Naph}), 136.2 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 153.3 (C_{Ar}).

MS (EI): *m/z* (%) = 413 (34, [M]⁺).

4-((4-Cyanbenzyl)-(3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)-*N*-(1-naphthyl)benzenesulfonamid (520) {Schl-19024}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 344 mg 4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(naphthalin-1-yl)benzenesulfonamid (0.82 mmol, 1.0 eq.), 79.0 mg Imidazol-4(5)-carbaldehyd (0.82 mmol, 1.0 eq.), 0.12 ml Essigsäure (2.05 mmol, 2.5 eq.) unter anschließender Zugabe von 243 mg NaBH(OAc)₃ (1.15 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Das Rohprodukt wird mittels FC (DCM/MeOH 10:1) gereinigt. Es wurden 289 mg Produkt (0.59 mmol, 71%, C₂₈H₂₃N₅O₂S, 493.579 g/mol) als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 4.24 (*d*, 2H, *J* = 5.4 Hz, CH₂), 4.62 (*d*, 2H, *J* = 14.6 Hz, CHH-Im), 5.06 (*d*, 1H, *J* = 14.6 Hz, CHH-Im), 6.76-6.79 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.97 (*t*, 1H, *J* = 5.4 Hz, H_{Im}), 7.03 (*br s*, 1H, NH), 7.05-7.06 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.37-7.46 (*m*, 8H, 2 x H_{Ar} und 6 x H_{Naph}), 7.60-7.63 (*m*, 3H, 2 x H_{Ar} und H_{Im}), 7.82-7.86 (*m*, 2H, 2 x H_{Ar}), 8.01-8.03 (*m*, 1H, H_{Naph}), 11.83 (*br s*, 1H, NH_{Im}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 55.4 (N-CH₂-Ar und N-CH₂-Im), 110.8 (C_{Ar}), 111.8 (2 x CH_{Ar}), 116.5 (CH_{Im}), 119.1 (CN), 122.5 (CH_{Naph}), 124.6 (CH_{Naph}), 125.8 (CH_{Naph}), 126.5 (C_{Naph}), 126.7 (2 x CH_{Naph}), 128.3 (CH_{Naph}), 129.0 (CH_{Naph}), 130.1 (4 x CH_{Ar}), 132.5 (2 x CH_{Ar}), 133.0 (C_{Naph}), 134.5 (C_{Naph}), 135.7 (CH_{Im} und C_{Im}), 136.8 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 153.2 (C_{Ar}).

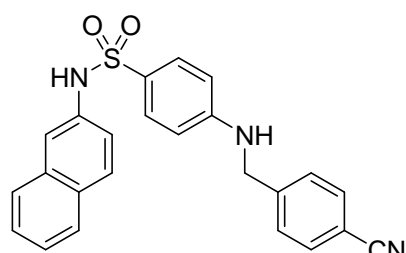
MS (ESI): $m/z = 494 [M+H]^+$, $987 [2M+H]^+$.

HRMS (ESI): $m/z =$ berechnet für $C_{28}H_{24}N_5O_2S$ $[M+H]^+$: 494.1677; gefunden: 494.1650.

IR (Reinsubstanz): ν 2227 (w), 1687 (w), 1593 (s), 1509 (w), 1392 (w), 1328 (m), 1147 (s), 1090 (s), 1017 (w), 879 (m), 809 (m), 772 (s), 689 (w), 672 (m), 647 (m), 613 (w), 602 (w), 577 (s), 554 (s), 530 (s), 477 (w).

Schmelzpunkt: 128 °C.

4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(naphthalin-2-yl)benzensulfonamid (512)



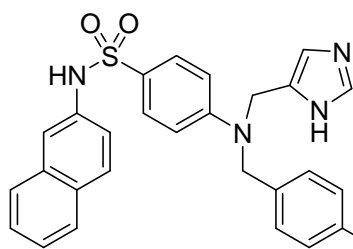
Hergestellt gemäß AAV14 aus 377 mg 4-Amino-*N*-(naphthalin-2-yl)benzensulfonamid (1.27 mmol, 1.0 eq.) unter Zugabe von 102 mg NaOH (2.54 mmol, 2.0 eq.) und 248 mg 4-(Brommethyl)benzonitril (1.27 mmol, 1.0 eq.). Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC lieferte 471 mg Produkt (1.01 mmol, 79%, $C_{24}H_{19}N_3O_2S$, 413.492 g/mol) als gelben Feststoff.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.91 (s, 2H, NH-CH₂-Ar), 6.58-6.61 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.27 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.53 (*m*, 5H, H_{Naph}), 7.66-7.67 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.68-7.70 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.78-7.79 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.83-7.85 (*m*, 1H, H_{Naph}).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 52.6 (CH₂), 109.9 (C_{Ar}), 112.6 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 121.9 (CH_{Naph}), 126.1 (CH_{Naph}), 126.3 (2 x CH_{Naph}), 127.3 (CH_{Naph}), 127.6 (CH_{Naph}), 127.9 (C_{Ar}), 128.2 (CH_{Naph}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 131.5 (C_{Naph}), 132.1 (2 x CH_{Ar} und C_{Ar}), 132.6 (C_{Naph}), 136.6 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 153.3 (C_{Ar}).

MS (ESI): $m/z = 414 [M+H]^+$, $827 [2M+H]^+$.

4-((4-Cyanbenzyl)-(3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)-*N*-(naphthalin-2-yl)benzen-sulfonamid (522) {Schl-19053}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 282 mg 4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(naphthalin-2-yl)benzen-sulfonamid (0.68 mmol, 1.0 eq.), 65.3 mg Imidazol-4(5)-carbaldehyd (0.68 mmol, 1.0 eq.) und 0.14 ml Essigsäure (143 mg, 2.38 mmol, 2.5 eq.) unter Zugabe von 202 mg NaBH(OAc)₃ (0.95 mmol, 1.4 eq.) erhalten. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH/NH₃ 10:1:0.1) lieferte 215 mg Produkt (4.36 mmol, 64%, C₂₈H₂₃N₅O₂S, 493.579 g/mol) als hellgelben Feststoff.

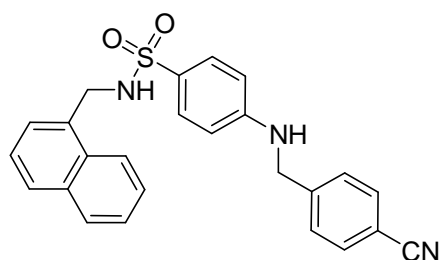
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.20 (*d*, 2H, *J* = 5.3 Hz, N-CH₂-Im), 4.92 (*s*, 2H, N-CH₂-Ar), 6.71-6.74 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.93 (*t*, 1H, *J* = 5.3 Hz, H_{Im}), 7.00 (*s*, 1H, NH), 7.25-7.28 (*m*, 1H, H_{Naph}), 7.30-7.32 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.49 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.51-7.53 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.61 (*br s*, 1H, H_{Im}), 7.68-7.70 (*m*, 3H, H_{Naph}), 7.78-7.79 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.82-7.85 (*m*, 1H, H_{Naph}), 11.88 (*br s*, 1H, NH_{Im}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 52.6 (2 x CH₂), 109.9 (C_{Ar}), 111.2 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 121.9 (CH_{Im}), 126.2 (CH_{Naph}), 126.4 (2 x CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Naph}), 127.7 (CH_{Naph}), 128.2 (CH_{Naph}), 128.8 (CH_{Naph}), 129.2 (2 x CH_{Naph} und C_{Ar}), 131.6 (C_{Naph}), 132.2 (2 x CH_{Ar}), 132.6 (C_{Naph}), 135.1 (CH_{Im} und C_{Im}), 136.6 (C_{Naph}), 142.8 (C_{Ar}), 152.5 (C_{Ar}).

MS (ESI): *m/z* = 494 [M+H]⁺, 987 [2M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* = berechnet für C₂₈H₂₃N₅O₂S [M]⁺: 493.1572; gefunden C₂₈H₂₄N₅O₂S [M+H]⁺: 494.1650.

4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(1-naphthylmethyl)benzensulfonamid (511)



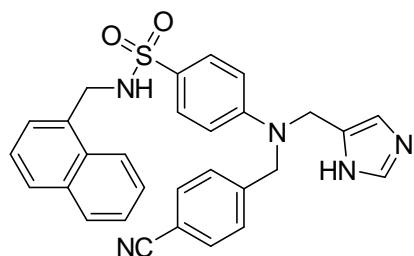
Die Verbindung wurde gemäß AAV14 aus 350 mg 4-Amino-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)benzen-sulfonamid (1.12 mmol, 1.0 eq.) und 98.6 mg NaOH (2.46 mmol, 2.2 eq.) unter Zugabe von 274 mg 4-(Brommethyl)-

benzonitril (1.23 mmol, 1.1 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohprodukts mittels FC (DCM/MeOH 40:1) lieferte 361 mg Produkt (0.84 mmol, 75%, $C_{25}H_{21}N_3O_2S$, 427.518 g/mol) als weißen Feststoff.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.20 (s, 2H, CH_2), 4.66 (s, 2H, CH_2), 6.77-6.71 (m, 2H, H_{Ar}), 6.89-6.90 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18-7.20 (m, 2H, H_{Naph}), 7.21-7.25 (m, 1H, H_{Naph}), 7.36-7.37 (d, 1H, H_{Naph}), 7.46-7.49 (m, 1H, H_{Naph}), 7.51-7.54 (m, 1H, H_{Naph}), 7.61-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.67-7.69 (m, 1H, H_{Naph}), 7.77-7.78 (m, 1H, H_{Naph}), 8.26-8.27 (m, 1H, H_{Naph}).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 51.2 (CH_2), 52.1 (CH_2), 108.6 (C_{Ar}), 112.9 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 121.9 (CH_{Naph}), 123.7 (CH_{Naph}), 124.6 (C_{Ar}), 125.6 (CH_{Naph}), 125.9 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Naph}), 128.3 (CH_{Naph}), 128.5 (CH_{Naph}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 130.6 (C_{Naph}), 130.7 (CH_{Naph}), 130.8 (2 x CH_{Ar}), 131.4 (C_{Naph}), 132.9 (C_{Naph}), 143.1 (C_{Ar}), 153.3 (C_{Ar}).

4-((4-Cyanbenzyl)-(3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)-*N*-(naphthalin-1-ylmethyl)-benzensulfonamid (521) {Schi-19022}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5a aus 336 mg 4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(1-naphtylmethyl)benzensulfonamid (0.79 mmol, 1.0 eq.), 76 mg Imidazol-4(5)-carbaldehyd (0.79 mmol, 1.0 eq.) und 0.11 ml Essigsäure (119 mg, 1.98 mmol, 2.5 eq.) unter Zugabe von 234 mg $NaBH(OAc)_3$ (1.11 mmol, 1.4 eq.) hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 306 mg Produkt (0.60 mmol, 76%, $C_{29}H_{25}N_5O_2S$, 507.606 g/mol) als hellgelben Feststoff.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.17 (s, 2H, CH_2 -Naph), 4.23 (d, 2H, J = 5.4 Hz, $N-CH_2$ -Ar), 4.63 (s, 2H, $N-CH_2$ -Im), 5.70 (s, 1H, NH), 6.81-6.86 (m, 4H, 4 x CH_{Ar}), 6.96 (t, 1H, J = 5.5 Hz, H_{Im}), 7.01 (br s, 1H, H_{Im}), 7.14-7.15 (s, 2H, CH_{Ar}), 7.17-7.20 (m, 1H, CH_{Naph}), 7.31-7.32 (s, 1H, CH_{Naph}), 7.41-7.49 (m, 2H, 2 x CH_{Naph}), 7.60 (br s, 1H, CH_{Naph}), 7.63-7.65 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}), 7.72-7.73 (m, 1H, CH_{Naph}), 8.23 (d, 1H, J = 8.4 Hz, NH_{Im}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 52.6 (2 x CH_2), 54.8 (CH_2), 109.8 (C_{Ar}), 111.1 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 121.9 (CH_{Naph}), 122.3 (CH_{Im}), 124.1 (CH_{Naph}), 124.3 (C_{Ar}), 125.1 (CH_{Naph}), 125.7 (2 x CH_{Ar}), 127.7 (2 x CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Naph}), 128.3 (CH_{Naph}), 128.6 (CH_{Naph}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 130.5 (C_{Naph}), 130.7 (CH_{Naph}), 130.9 (2 x CH_{Ar}), 131.4 (C_{Naph}), 132.9 (C_{Naph}), 134.9 (CH_{Im} und C_{Im}), 137.5 (C_{Ar}), 142.6 (C_{Ar}), 152.4 (C_{Ar}).

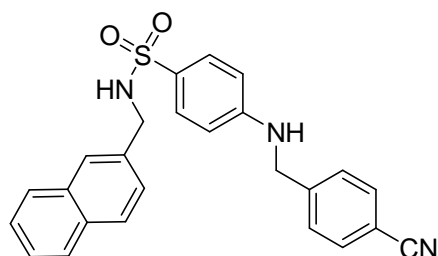
MS (ESI): m/z = 508.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1015.22 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): m/z = berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 507.1729; gefunden: 507.1724.

IR (Reinsubstanz): ν 2226 (w), 1594 (s), 1510 (w), 1320 (m), 1147 (s), 1091 (s), 900 (w), 767 (m), 673 (w), 602 (w), 542 (s).

Schmelzpunkt: 113 °C.

4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)benzensulfonamid (513)



Die Verbindung wurde gemäß AAV14 aus 180 mg 4-Amino-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)benzensulfonamid (0.58 mmol, 1.0 eq.) und 51 mg NaOH (1.28 mmol, 2.2 eq.) unter Zugabe von 114 mg 4-(Brommethyl)benzonitril (0.58 mmol, 1.0 eq.). Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 99.5:0.5) lieferte 114 mg Produkt (0.27 mmol, 46%, $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 427.518 g/mol) als gelben Feststoff.

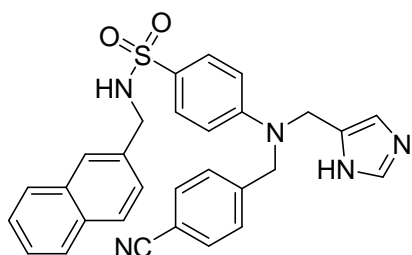
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.30 (s, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-Ar}$), 4.38 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Naph}$), 6.67-6.69 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.25 (*d*, 1H, J = 1.7 Hz, H_{Naph}), 7.27-7.29 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.47 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.51 (s, 1H, H_{Naph}), 7.55-7.58 (*m*, 4H, H_{Ar}), 7.69-7.75 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.81-7.85 (*m*, 1H, H_{Naph}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ 51.8 ($\text{CH}_2\text{-Naph}$), 53.0 ($\text{NH-CH}_2\text{-Ar}$), 110.2 (C_{Ar}), 113.5 (2 x CH_{Ar}), 119.2 (CN), 123.9 (CH_{Naph}), 126.5 (CH_{Naph}), 126.7 (CH_{Naph}), 126.9 (CH_{Naph}), 127.8 (C_{Ar}), 127.9 (CH_{Naph}), 128.0 (CH_{Naph}), 128.3 (CH_{Naph}), 129.2 (2 x CH_{Ar}), 129.7 (2 x CH_{Ar}), 132.2 (2 x CH_{Ar}), 132.7 (C_{Naph}), 133.1 (C_{Naph}), 134.3 (C_{Naph}), 143.8 (C_{Ar}), 153.8 (C_{Ar}).

MS (ESI): $m/z = 450$ $[M+Na]^+$, 877 $[2M+Na]^+$, 1304 $[3M+Na]^+$.

HRMS (ESI): $m/z =$ berechnet für $C_{25}H_{21}N_3O_2S$ $[M]^+$: 427.5181; gefunden $C_{25}H_{21}N_3O_2NaS$ $[M+Na]^+$: 450.1252.

4-[(4-Cyanbenzyl)-(3*H*-imidazol-4-ylmethyl)amino)-*N*-(naphthalin-2-ylmethyl)-benzensulfonamid (523) {Schi-19047}



Die Verbindung wurde gemäß AAV5 aus 109 mg 4-(4-Cyanbenzylamino)-*N*-(2-naphthylmethyl)benzensulfonamid (0.26 mmol, 1.0 eq.) und 25 mg Imidazol-4(5)-carbaldehyd (0.26 mmol, 1.0 eq.) sowie 0.04 ml Essigsäure (39.0 mg, 0.65 mmol, 2.5 eq.) unter Zugabe von 77 mg $NaBH(OAc)_3$ (0.36 mmol, 1.4 eq.). Die Reinigung des Rohproduktes mittels FC (DCM/MeOH 10:1) lieferte 101 mg Produkt (0.20 mmol, 77%, $C_{29}H_{25}N_5O_2S$, 507.606 g/mol) als hellgelben Feststoff.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.25 (*d*, 2H, $J = 5.4$ Hz, CH_2 -Naph), 4.31 (*s*, 2H, $N-CH_2$ -Im), 4.39 (*s*, 2H, $N-CH_2$ -Ar), 6.79-6.82 (*m*, 2H, H_{Ar}), 6.95 (*t*, 1H, $J = 5.5$ Hz, H_{Im}), 7.26-7.29 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.44-7.47 (*m*, 2H, H_{Naph}), 7.49 (*br s*, 1H, NH), 7.53-7.55 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.61 (*s*, 1H, H_{Im}), 7.63-7.64 (*m*, 2H, H_{Ar}), 7.67-7.73 (*m*, 3H, H_{Naph}), 7.81-7.83 (*m*, 2H, H_{Naph}).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 60.8 (2 x CH_2), 62.0 (CH_2), 109.5 (C_{Ar}), 111.4 (2 x CH_{Ar}), 118.5 (CN), 123.3 (CH_{Im}), 125.8 (CH_{Naph}), 126.0 (CH_{Naph}), 126.2 (CH_{Naph}), 127.2 (CH_{Naph}), 127.3 (CH_{Naph}), 127.4 (CH_{Naph}), 127.6 (CH_{Naph}), 128.5 (2 x CH_{Ar} und C_{Ar}), 128.8 (2 x CH_{Ar}), 131.6 (2 x CH_{Ar} und C_{Ar}), 132.0 (C_{Naph}), 132.4 (C_{Naph}), 133.7 (C_{Naph}), 134.9 (CH_{Im} und C_{Im}), 143.2 (C_{Ar}), 152.3 (C_{Ar}).

MS (ESI): $m/z = 508$ $[M+H]^+$, 531 $[M+Na]^+$.

HRMS (ESI): $m/z =$ berechnet für $C_{29}H_{25}N_5O_2S$ $[M]^+$: 507.1729; gefunden $C_{29}H_{26}N_5O_2S$ $[M+H]^+$: 508.1722.

IR (Reinsubstanz): ν 3374 (w), 2226 (w), 1594 (s), 1509 (m), 1441 (w), 1414 (w), 1319 (m), 1262 (w), 1146 (s), 1091 (s), 916 (m), 817 (s), 779 (w), 746 (w), 727 (w), 672 (w), 545 (s), 473 (m).

10. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur biologischen Testung

10. 1. Biologische Testung auf Inhibition am FCBR-Stamm

Die Testungen auf Aktivität gegen die *P. falciparum*-Parasiten wurden von Dr. Stefan Baumeister im Arbeitskreis von Prof. Dr. Klaus Lingelbach am Institut für Biologie, Abteilung Entwicklungsbiologie und Parasitologie der Philipps Universität Marburg, durchgeführt.

10.1.1. Zellkultur

Alle Versuche wurden mit dem Erreger *P. falciparum*, Isolate des FCBR-Stamms aus Kolumbien, durchgeführt. Die Kultivierung der *Plasmodien* erfolgte in sterilen 250 ml Kunststoff-Kulturflaschen (Greiner Bio-One) mit RPMI-1640 Medium (enthält 0.30 g/ml (L)-Glutamin, 25 mM HEPES-Puffer, 0.2% Natriumhydrogencarbonat und 20 µg/ml Gentamicin), welches mit 10% humanem, durch Hitze inaktiviertem Serum der Blutgruppe A angereichert wurde. Humane Erythrozyten der Blutgruppe A (Marburger Blutbank) dienen *P. falciparum* als Wirtszellen und wurden der Kultur mit einem Hämatokrit von 2% zugesetzt. Die Kultivierung erfolgte bei 37 °C unter einer speziellen Gasatmosphäre (5% CO₂, 5% O₂, 90% N₂).

10.1.2. Vorbereitung der Wirkstoffe

Zunächst wurden die zu testenden Substanzen in DMSO (Sigma-Aldrich) gelöst und eine Lösung mit einer Konzentration von 10 mM hergestellt. Diese Lösungen wurden mit Kulturmedium, das auch für das Aufziehen der Parasiten verwendet wird, zu einer Endkonzentration von 10-0.01 µM verdünnt, so dass die Konzentration von DMSO in der verwendeten Lösung weniger als 0.1% beträgt.

10.1.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur biologischen Testung: Farnesyltransferase Inhibition (*in vitro*) gegen *P. falciparum*

Der Proliferationstest wurde in 96-well-Mikrotiterplatten (Nunc) jeweils als Doppelbestimmung durchgeführt. Als Positiv-Kontrollsubstanz diente Fosmidomycin. Pro

Einheit der Mikrotiterplatte wurden Erythrozyten in 200 µl Medium mit 4% Hämatokrit und 0.4% Parasitämie (Trophozoiten-Stadien) eingesetzt und mit der Inhibitor-lösung für 96 h unter Kulturbedingungen (s.o.) inkubiert. Anschließend wurden die Zellen in den Mikrotiterplatten mit PBS (pH = 7.4) gewaschen und bei -30 °C bis zur Analyse gelagert.^[460, 461]

10.1.4. Bestimmung des Parasitenwachstums mit dem pLDH-Aktivitätsassay

Zur Bestimmung des Parasitenwachstums wurde der Lactat-Dehydrogenase (pLDH = parasite lactate dehydrogenase) Enzym-Aktivitäts-Assay verwendet. Das Prinzip des Assays beruht darauf, dass die Lactat-Dehydrogenase von *P. falciparum* das Coenzym, 3-Acetylpyridin-Adenin-Dinukleotid (APAD), schnell verbraucht, um die Umsetzung von Pyruvat zu Lactat zu katalysieren. In den roten Blutkörperchen des Menschen findet diese Transformationsreaktion zwar ebenfalls statt, verläuft in Anwesenheit von APAD jedoch mit einer deutlich langsameren Reaktionsgeschwindigkeit. Eine allgemeine Reaktionsgleichung der Umsetzung zeigt die folgende Abbildung (Abb. 290):

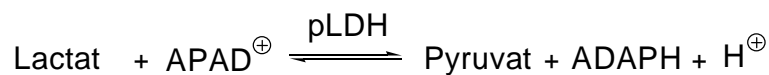


Abb. 290 Allgemeine Reaktionsgleichung der Umsetzung von Lactat in Anwesenheit von APAD durch die parasitäre Lactat-Dehydrogenase.

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt mit einer Gleichgewichtskonstante von $K = 5.56 \cdot 10^{-1}$ um den Faktor $2.25 \cdot 10^2$ höher als für das System NAD^+/NADH , welches für die Funktion des humanen Enzyms geschwindigkeitsbestimmend ist. Es gelingt daher durch hohe Konzentrationen an APAD ($> 1 \text{ mmol/l}$) Lactat nahezu quantitativ und innerhalb von 10-15 min umzusetzen.

Das während der Reaktion entstehende ADAPH reduziert in Anwesenheit eines Reduktionsmittels (Diaphorase) den Farbindikator Nitroblue-Tetrazolium zum blau-violetten Formazan.^[462] Die Reduktion des Indikators dabei erfolgt durch vier einfache Elektronenübertragungen sowie der Aufnahme von zwei Protonen (Abb. 291).

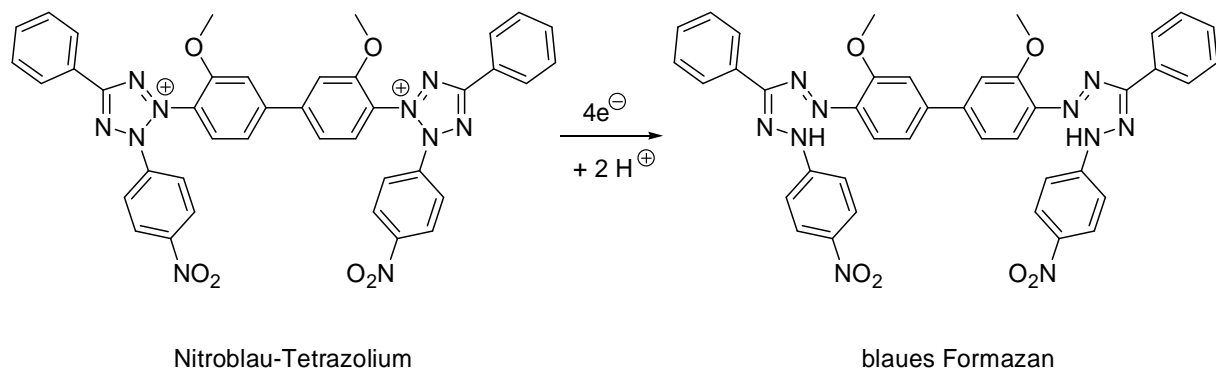


Abb. 291 **Reduktion von Nitroblau-Tetrazolium zum blauen Formazan durch die Aufnahme von insgesamt vier Elektronen und zwei Protonen.**

Zur Messung der Aktivität der pLDH wurden 50 µl der aufgetauten, resuspendierten Kulturen auf eine weitere 96-well-Mikrotiterplatten transferiert und mit 100 µl des vollständigen pLDH-Substrates versetzt.^[462]

Die Reduktion des Tetrazoliums zum Formazan wird durch Messungen in einem Mikrotiterplatten-Photometer (Leedetector, Fa. Deelux) nach 30 min. und 60 min. Inkubation im Dunkeln bei einer Wellenlänge von 650 nm bestimmt (K650-Bestimmung).^[460] Basierend auf diesen OD-Werten wird das Wachstum der Parasiten nach folgender Formel berechnet:

$$\left(\frac{OD(\text{mit Wirkstoff behandelte } iRBC) - OD(RBC)}{OD(iRBC \text{ ohne Wirkstoffbehandlung}) - OD(RBC)} \right) \cdot 100$$

Die OD-Werte der Gleichung beziehen sich auf die bei 650 nm gemessenen Werte. Die Abkürzungen *iRBC* und *RBC* stehen für: *iRBC* = infizierte, rote Blutkörperchen (*infected red blood cells*) und *RBC* = Rote Blutkörperchen (*red blood cells*). Für die Berechnung der IC₅₀-Werte wurde die für Biostatistik entwickelte Software *Prism 5* (GraphPad Software, San Diego, U.S.A.) verwendet.

Substrat-Lösung für LDH Assay: 100 mM Tris-HCl [pH= 8.0] , 40.0 mM Natrium-(L)-lactat, 2.5% Triton X-100, 0.20 mg/ml Nitroblau-Tetrazolium (Sigma), 0.05 mg/ml 3-Acetylpyridin-Adenin-Dinukleotid (Sigma), 1 IU /ml Diaphorase aus *Clostridium klyveri* (Sigma).

10.2. Biologische Testung auf Inhibition der humanen Tyrosinase

Die Testungen der Hemmwirkung der synthetisierten Verbindungen gegen die humane Tyrosinase wurden von Dr. Petra Cordes und Wei Sun im Arbeitskreis von Prof. Dr. Klaus-Heinrich Röhm am Institut für Physiologische Chemie der Philipps Universität Marburg durchgeführt.

10.2.1. Kinetische Experimente

10.2.1.1. Nachweis der Diphenolase-Aktivität durch MBTH-Test

L-Dopa-Stocklösung: 15 mM (L)-DOPA (**2**) in bidest. H₂O, **MBTH-Stocklösung:** 150 mM MBTH, 50% DMSO in bidest. H₂O, **Reaktionspuffer (10 x):** 288.5 mM Na₂HPO₄, 211.5 mM NaH₂PO₄, pH = 7.0.

Der Nachweis der Diphenolase-Aktivität mit MBTH beruht im Wesentlichen auf der von Winder und Harris beschriebenen Methode mit leichten Modifikationen. (L)-DOPA (**2**) wird im MBTH-Test als Substrat für die Enzymreaktion eingesetzt, so dass spezifisch die Diphenolase-Reaktion untersucht wird, in welcher die Tyrosinase die Oxidation des o-Diphenols, (L)-DOPA (**2**), zum o-Chinon, DOPACHINON (**3**), katalysiert. Das DOPACHINON (**3**) reagiert mit MBTH (3-Methyl-2-benzothiazolinhydraxon oder Besthorns Hydrazon) quantitativ zu einem stabilen roten Farbstoff, der ein Absorptionsmaximum bei 505 nm hat (Abb. 292). Der Absorptionskoeffizient ϵ_{505} beträgt $29.000 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

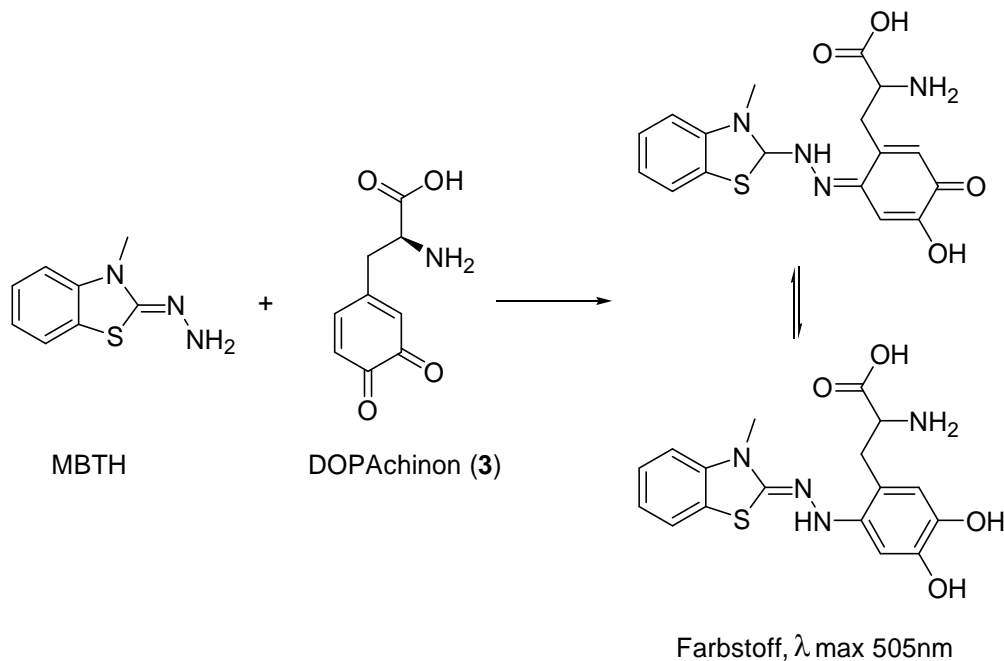


Abb. 292 Reaktion von DOPACHINON (3) mit MBTH unter Bildung eines roten Farbstoffs mit einem Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 505 nm.

10.2.1.2. Ermittlung der kinetischen Parameter nach Michaelis Menten

Reaktionsansatz (250 μ l): 5.0-100 μ l (*L*)-DOPA (2)-Lösung (15 mM), 25 μ l Reaktionspuffer (10 x), 25 μ l DMSO, 10 μ l MBTH-Lösung (150 mM), 10-50 μ l Enzymlösung, bidest. H₂O ad 250 μ l.

Zur Ermittlung der kinetischen Parameter nach Michaelis-Menten wurde der MBTH-Assay mit variierenden Konzentrationen des Substrates (*L*)-DOPA durchgeführt. Für Messungen mit humaner Tyrosinase wurden (*L*)-DOPA (2) Konzentrationen bis 6 mM, für Pilztyrosinase bis 3.6 mM eingesetzt. Die Reaktionen wurden im 250 μ l-Maßstab auf 96-Well-Platten angesetzt und die Bildung des Farbstoffes im Mikrotiter-Photometer bei 490 nm verfolgt. Die Absorption wurde nach jeweils 15 sec über einen Zeitraum von 10-20 min. bei 37 °C für humane Tyrosinase und über einen Zeitraum von 5 min. bei 30 °C für Pilztyrosinase gemessen.

Zur Auswertung wurden die Reaktionsgeschwindigkeiten v durch lineare Regression als Produktzunahme in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt. Die erhaltenen Reaktionsgeschwindigkeiten wurden in Abhängigkeit von der Substratkonzentration $[S]$ nach dem Michael-Menten-Modell (Gl. 1) ausgewertet. Hierzu wurde die Gleichung

mit Hilfe des Computerprogramms Sigma Plot durch nichtlineare Regression an die Messdaten angepasst.

$$\text{Gl. 1} \quad v = V_{\max} \cdot \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

10.2.1.3. Inhibitorstudien

Inhibitor-Stocklösung: 25 mM Inhibitor in DMSO, **Reaktionsansatz (250 µl):** 5.0-100 µl (L)-DOPA (2)-Lösung (15 mM), 25 µl Reaktionspuffer (10 x), 25 µl DMSO, 10 µl MBTH-Lösung (150 mM), 0-20 µl Inhibitorlösung, 10-50 µl Enzymlösung, bidest. H₂O ad 250 µl.

Für Inhibitionsstudien wurde der unter Kapitel 10.2.1.1. beschriebene Test in Abwesenheit von Inhibitor und bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen durchgeführt. Zur Auswertung wurden die untenstehenden Gleichungen mit Hilfe der Enzymkinetikfunktion des Programms Sigma Plot an die Messdaten angepasst. Die Güte der Fits an die verschiedenen Gleichungen wurden statistisch ausgewertet und aus dem Ergebnis ein bevorzugter Hemmtyp abgeleitet.

Gl. 2	$v = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) \cdot K_m + [S]}$	„kompetitive Inhibition“
Gl. 3	$v = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{K_m + \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) \cdot [S]}$	„unkompetitive Inhibition“
Gl. 4	$v = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{K_m + \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) \cdot [S]}$	“gemischte Inhibition“
Gl. 5	$v = \frac{V_{\max}}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} \cdot \frac{[S]}{K_M + [S]}$	„nicht kompetitive Inhibition“

11. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
ACTH	Corticotropin
Ar	Aromat
ar	aromatisch
aq	wässrig
ACT	Artemisinin-based combination therapy
ASP	Agouti signaling protein
ATP	Adenosintriphosphat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>Tert.</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
δ	Chemische Verschiebung
DAC	Diacylglycerole
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DHA	Dihydroartemisin
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOXP	1-Desoxy-D-xylose-5-phosphat
DXR	1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat Reduktoisomerase
EI	Elektronenstoss-Ionisation
eq	Äquivalent
ER	Endoplasmatisches Reticulum
ESI	Elektronenspray-Ionisation
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FC	Flashchromatographie
FPIX	Ferriprotoporphyrin IX
FPP	Farnesylpyrophosphat

FTase	Farnesyltransferase	
FTI	Farnesyltransferase-Inhibitor	
gef.	gefunden	
ggf.	gegebenenfalls	
ges.	gesättigt	
h	Stunde	
HRMS	high resolution mass spectroscopy	
IC ₅₀	Konzentration eines Inhibitors, bei der eine halbmaximale Inhibi- on beobachtet wird	
indiv.	individuell	
Im	Imidazol	
IR	Infrarotspektroskopie	
konz.	konzentriert	
Lsg.	Lösung	
m	mittel	
M	molar	
MBTH	3-Methyl-2-benzothiazolinhydrazon oder Besthorns Hydrazon	
MeOH	Methanol	
Me	Methyl	
MHz	Mega-Hertz	
min	Minuten	
Mio.	Millionen	
MITF-M	Mikrophtalmie assoziierter Transkriptionsfaktor	
MS	Massenspektroskopie	
Ms	Mesylat oder Methansulfonyl	
α-MSH	α-Melanozyten stimulierendes Hormon	
MTBE	<i>Tert</i> -Butylmethylether	
m/z	Verhältnis von Masse zu Ladung	
Naph	Naphthyl	
NMR	Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance)	
OAc	Acetoxy	
olef	olefinisch	
org.	organisch	
<i>P.</i>	<i>Plasmodium</i>	

p.a.	pro analysi
PDI	Protein-Disulfid-Isomerase
<i>Pf</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>PfCRT</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> Chloroquin Resistance Transporter
<i>PMMDR1</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> Multi Drug Resistance 1 Protein
Ph	Phenyl
PKA	Proteinkinase
PMB	para-Methoxybenzyl
POMC	Proopiomelanocortin
ppm	parts per million
PTU	<i>N</i> -Phenylthioharnstoff
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
s	stark
Schmp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>t</i> Bu	<i>Tert</i> -Butyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran(yl)
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl (4-Methylphenylsulfonyl)
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
Tri	Triazol
Trityl	Triphenylmethyl
u.a.	unter Anderem
w	schwach

ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Strukturbasierte Entwicklung von Inhibitoren der humanen Tyrosinase
und der Farnesyltransferase“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der
von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner an-
deren Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken ge-
dient.

Marburg, den.....

.....

Veröffentlichungen

1. Altenkämper, M.; Bechem, B.; Perruchon, J.; Heinrich, S.; Mädel, A.; Ortmann, R.; Dahse, H. M.; Freunscht, E.; Wang, Y.; Rath, J.; Stich, A.; Hitzler, M.; Chiba, P.; Lanzer, M., Schlitzer, M.

„Antimalarial and antitrypanosomal activity of a series of amide and sulfonamide derivatives of a 2,5-diaminobenzophenone.“

Bioorg. Med. Chem. **2009**, 17 (22), 7690-7697.

Lebenslauf

■ **Persönliche Daten**

Name:	Andrea Mädél
Geburtsdaten:	15.07.1981
Geburtsort:	Lich (Hessen)
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

■ **Berufstätigkeit**

Dez. 2006 - Dez. 2009	Wissenschaftliche Mitarbeiterin/Doktorandin im Fachbereich „Pharmazeutische Chemie“ der Philipps-Universität Marburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. Martin Schlitzer.
-----------------------	--

■ **Studium**

Okt. 2000 - Sep. 2006	Diplom-Studiengang Chemie an der Johann-Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt am Main
-----------------------	--

Jan. 2006 - Sep. 2006	Anfertigung der Diplomarbeit <u>Thema:</u> „Versuche zur Synthese von 1,3-Diaza-2-Silaadamantanen“
-----------------------	---

■ **Schulbildung**

Aug. 1987 - Jun. 1991	Grundschule; „Stadtschule an der Wilhelmskirche“
Aug. 1991 - Mai 2000	St. Lioba Gymnasium in Bad Nauheim
Mai 2000	Abitur am St. Lioba Gymnasium in Bad Nauheim

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die zum Gelingen der vorliegenden Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Schlitzer für die überaus interessante Aufgabenstellung, die Möglichkeit in seinem Arbeitskreis mitarbeiten zu dürfen und die Freiheit für die Entwicklung eigener (mehr oder minder) kreativer Ideen.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Klebe danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens meiner Arbeit.

Frau Prof. Dr. Maike Petersen und Herrn Prof. Dr. Carsten Culmsee danke ich herzlich für die Teilnahme an der Prüfungskommission an einem unchristlichen Datum.

Ich danke der Firma Beiersdorf ganz herzlich für die Bereitstellung und Finanzierung dieses interessanten Forschungsprojektes. Mein besonderer Dank gilt den Drs. Wolber, Scherner und Kolbe für die nette und produktive Zusammenarbeit sowie die angenehmen Aufenthalte in Hamburg.

Ich danke meinen Arbeitskollegen Dr. Mirko Altenkämper, Inga Degenhardt, Keven Diels, Swetlana Heinrich, Lena Ludwig, Reiner Müller, Dr. Regina Ortmann und Florian Schrader für ihre ständige Hilfsbereitschaft, die großartige Unterstützung in den vergangenen Monaten und die vielen (niveaulosen, gegen fast jeden Absatz des „Gleichberechtigungs-Gesetzes“ verstoßenden) Gespräch während der Mittagspausen.

Swetlana Heinrich, Inga Degenhardt, Dr. Wilfried Hess und Florian Schrader danke ich besonders dafür, dass sie sich tapfer, unter Schmerzen und Tränen und mit der Gründlichkeit einer deutschen Putzkolonie durch 1.22827 Wörter, 292 Abbildungen und 68 Tabellen gekämpft haben. Danke außerdem, dass ihr meine schlechte Laune während des Zusammenschreibens ertragen habt und mich so treuherzig mit Süßigkeiten besänftigt habt.

Dr. Regina Ortmann danke ich dafür, dass sie die Nomenklatur meiner Verbindungen geradegerückt hat und sich der spannenden Aufgabe angenommen hat, die Auswertung der NMR-Spektren zu überprüfen.

Reiner Müller danke ich, dass er jeden, teilweise auch nicht vertrauenserweckenden Ansatz für mich hydriert hat und mir beigebracht hat, wie man Sachgegenstände organisiert, an denen wir, rein juristisch betrachtet, nie Eigentum erwerben können.

Meinem besten Freund, Dr. Wilfried Hess, danke ich ganz herzlich für die wunderbare gemeinsame Zeit in Marburg, die (zur Abwechslung) niveauvollen Gespräche zwischen Rotationsverdampfer und Abzug, seine unendliche Geduld beim Zuhören und seinen immer willkommenen, chemischen Rat.

Schließlich möchte ich meinen größten Dank an die „Reste“ meiner Familie richten, die mir mein Studium ermöglichten, mir stets zur Seite standen und für mich in jeglicher Hinsicht eine unersetzbare Stütze waren und sind.

Folgenden Studenten möchte ich für Ihre Mithilfe im Rahmen ihrer Wahlpflichtpraktika danken: Marlene Bahro, Maximilian Bernd, Maik Grätz, Annalena Linker, Barbara Mertins und Maxie Rambow.

Ferner danke ich auch den Service-Abteilungen am Institut für pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg für die Aufnahme der NMR-Spektren, für die Anfertigung der Massenspektren und Elementaranalysen.

Dr. Petra Cordes, Wei Sun und Dr. Lisa Englert danke ich für die nette und kooperative Zusammenarbeit im Rahmen des Industrieprojektes.

Herrn Dr. Stefan Baumeister danke ich für die Bestimmung der Anti-Malaria Aktivität *in vitro*.

... Danke auch an alle Anderen, die ich vergesse habe!

Summary

Synthesis of novel inhibitors of human tyrosinase was carried out in close collaboration with the groups of Prof. Klebe and Prof. Röhm. The work was part of an industrial project funded by Beiersdorf.

The crystal structure of the human enzyme has not been solved up to now. Therefore a homology model of the substrate binding site was generated for the purpose of rational drug design. The binding site model was on crystallographic data of the tyrosinase of *Streptomyces castaneoglobisporus* and the catechol oxidase of *Ipomea batatas*. Screening of CSD-data-base for di-copper-binding-motifs revealed several potential enzyme inhibitors, whose development and optimization should result in potential compounds in near future. The goal of the search was for structures, whose inhibitory principle should not exclusively on the copper-chelating group. Directed interactions with the side chains of certain amino acids in the substrate binding site should additionally enhance the inhibitory strength. Subsequent optimization of several postulated compounds was not successful, due to overall low inhibitory potential. Due to these results expectations were low to find the desired inhibitors. Therefore the synthesis of three of the four proposed compound classes was discontinued.

Further lead structures were derived from the structure of the well-known tyrosinase inhibitors kojic acid (**12**) and (*L*)-Mimosine (**15**). Starting from these compounds their molecular scaffold was successively varied and enhanced. On the basis of results important structure-activity-relationships were discovered and subsequently verified by docking studies. It was shown that the hydroxymethylene structure of kojic acid (**12**) extends into a lipophilic area of the substrate binding site of the enzyme. Therefore this structural element was replaced by a thioether. The sulphur-containing derivative **229** was obtained, with has a K_i -value of 18.6 μM . This renders in a more potent inhibitor human tyrosinase than standard hexylresorcinole (**19**) ($K_i = 26.1 \mu\text{M}$) (Fig. 1).

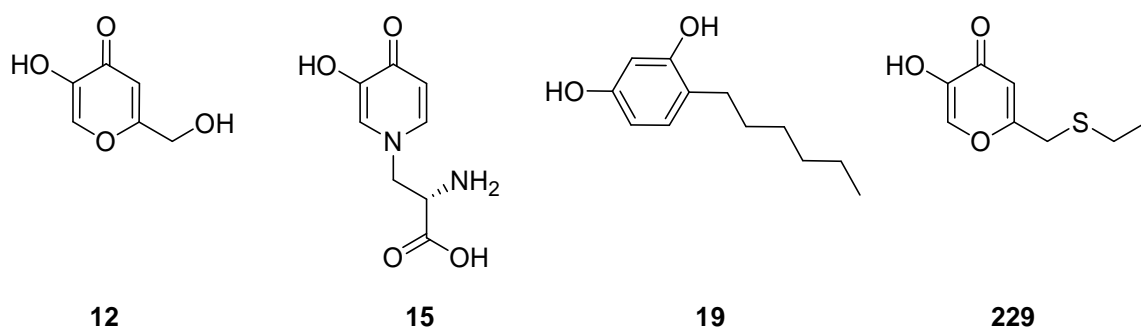


Fig. 1 Kojic acid (12), (L)-Mimosine (15), Hexylresorcinole (19) and 2-Ethylsulfanylmethyl-5-hydroxy-4H-pyran-4-one (229).

The second part of the thesis dealt with the synthesis of farnesyltransferase inhibitors (FTI's) of *Plasmodium falciparum*. In contrast to FTI's, which were developed earlier in the group of Prof. Schlitzer, inhibitors were based on a sulphonamide partial-structure and should be more drug-like. Previous docking-studies proposed starting compound **335**, whose molecular scaffold should be successively varied and optimized. In this process sulphonamide-derivate **389** was obtained, whose inhibitory activity *in-vitro* testing was more potent by a factor of 20 than the lead compound **335** (Fig. 2).

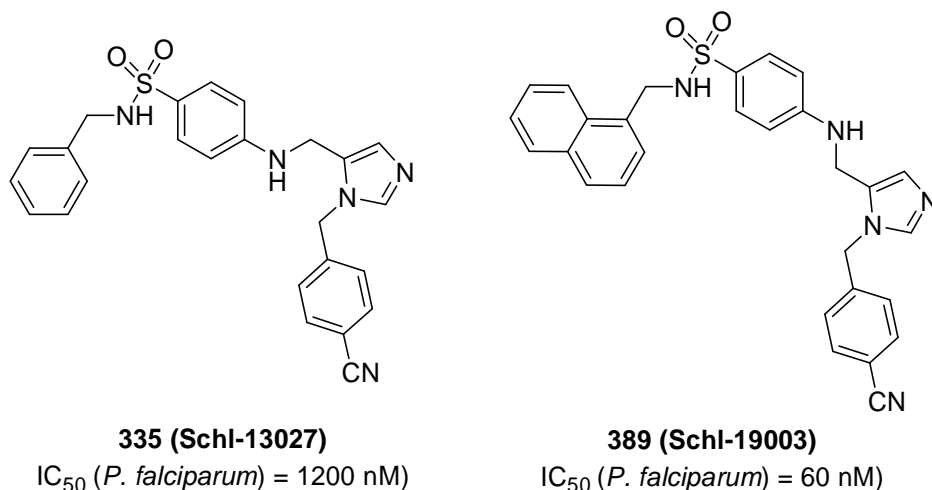


Fig. 2 Structure of compound 335 and FTI 389.

In the course of the improvement of **335** the benzyl substituent was exchanged for aromatic or a diversity of other side chains. These substituents contained terminal groups with polar and/or basic character. Moreover the metal tie, the imidazole containing part of the molecule, was modified. Both variations led to substances, which

were more potent by a factor of 5 respectively 10 than lead compound **335** (IC_{50} = 1200 nM) (Fig. 3).

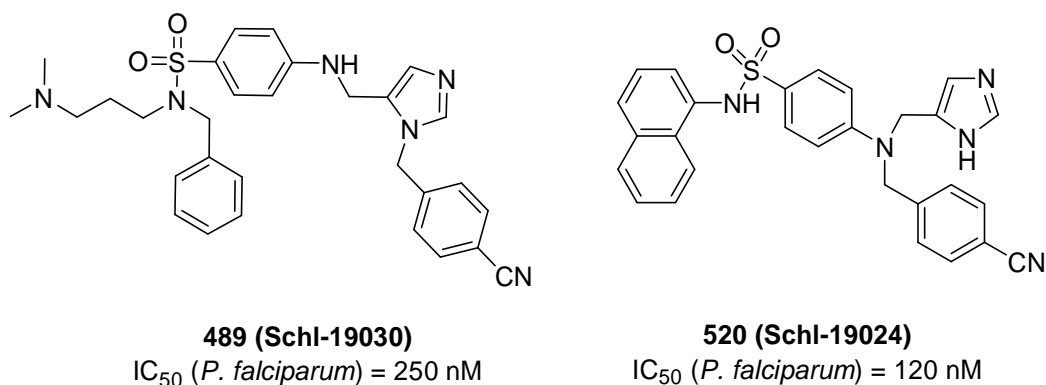


Fig. 3 **Structure of FTI's 489 and 520.**

Considering the preliminary results it can be said, that inhibition of the farnesyl-transferase is a promising concept for the optimization of new drugs to treat Malaria infections. The long-term objective is the development of inhibitors with improved inhibitory activity.

13. Literaturverzeichnis

- 1 Goding, C. R. *Internat. J. Biochem. Cell Biol.* **2007**, 39, 275-279.
- 2 Hearing, V. S.; Tsukamoto, K. *FASEB J* **1991**, 14, 2902-2909.
- 3 Potterf, S. B.; Virador, V.; Wakamatsu, K.; Furumura, M.; Santis, C.; Shosuke, I.; Hearing, V. J. *Pigment Cell Res.* **1999**, 12, 4-12.
- 4 Setaluri, V. J. *Invest. Dermatol.* **2003**, 121, 650-660.
- 5 Hearing, V. J. *J. Dermatol. Sci.* **2005**, 37, 3-14.
- 6 Park, H. Y.; Kosmadaki, M.; Yaar, M.; Gilchrist, B. A. *Cell Mol. Life Sci.* **2009**, 66, 1493-1506.
- 7 Van Den Bossche, K.; Naeyaert, J. M.; Lambert, J. *Traffic* **2006**, 7, 769-778.
- 8 Brenner, M.; Hearing, V. J. *Photochem. Photobiol.* **2008**, 84, 539-549.
- 9 Yamaguchi, Y.; Brenner, M.; Hearing, V. J. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282 (38), 27557-27561.
- 10 Yoshinori, M.; Coelho, S. G.; Wolber, R.; Miller, S. A.; Wakamatsu, K.; Zmudzka, B. S.; Ito, S.; Smuda, C.; Passeron, T.; Choi, W.; Batzer, J.; Yamaguchi, Y.; Beer, J. Z.; Hearing, V. J. *Pigment Cell Res.* **2006**, 20, 2-13.
- 11 Wang, N.; Herbert, D. N. *Pigment Cell Res.* **2006**, 19, 3-18.
- 12 Riley, P. A. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **1997**, 29 (11), 1235-1239.
- 13 Sichel, G.; Corsaro, C.; Scalia, M.; Scinto, S.; Geremia E. *Cell Biochem. Funct.* **1987**, 5, 123-128.
- 14 Ito, S.; Fujita, K. *Anal. Biochem.* **1985**, 144, 527-536.
- 15 Ito, S.; Wakamatsu, K. *Pigment Cell Res.* **2003**, 16, 523-531.
- 16 Hennessey, A.; Oh, C.; Rees, J. L.; Diffey, B. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **2005**, 21, 229-233.
- 17 Hennessey, A.; Oh, C.; Rees, J. L.; Diffey, B. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **2005**, 21, 229-233.
- 18 Wakamatsu, K.; Ito, S. *Pigment Cell Res.* **2006**, 19, 460-464.
- 19 Seo, S. Y.; Sharma, V. K.; Sharma, N. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51 (10), 2837-2853.
- 20 Prota, G. (1992) *Melanins and Melanogenesis*. Academic Press, San Diego.
- 21 Thathachari, Y. T. *Pigment Cell* (Edited by Riley V.) **1976**, 3, 64-68. Karger, Basel.
- 22 Zajac, G. W.; Gallas, J. M.; Cheng, J.; Eisner, M.; Moss, S. C.; Alvarado-Swaigood, A. E. *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, 1199, 271-278.

-
- 23 Hearing, V. J.; Jimenez, M. *Int. J. Biochem.* **1987**, *19*, 1141-1147.
- 24 Briganti, S.; Camera, E.; Picardo, M. *Pigment Cell Res.* **2003**, *16*, 101-110.
- 25 Kobayahsi, T.; Vieira, W. D.; Potterf, B.; Sakai, C.; Imokawa, G.; *J. Cell. Sci* **1995**, *108*, 2301-2309.
- 26 Raper, H. S. *Physiol. Rev.* **1928**, *8*, 245-282.
- 27 Riley, P. A. *J. Theor. Biol.* **2000**, *203*, 1-12.
- 28 Körner, A.; Pawelek, J. *Science* **1982**, *217*, 1163-1165.
- 29 Saeki, H.; Oikawa, A. *J. Cell. Physiol.* **1978**, *94*, 139-145.
- 30 Saeki, H.; Oikawa, A. *J. Cell. Physiol.* **1980**, *104*, 171-175.
- 31 Saeki, H.; Oikawa, A. *J. Cell. Physiol.* **1983**, *116*, 93-97.
- 32 Saeki, H.; Oikawa, A. *J. Invest. Dermatol.* **1985**, *85*, 423-425.
- 33 Raposo, G.; Tenza, D.; Murphy, D. M.; Berson, J. F.; Marks, M. S. *J. Cell. Biol.* **2001**, *152*, 809-824.
- 34 Tomita, Y.; Maeda, K.; Tagami, H. *Dermatologica* **1989**, *179*, 49-53.
- 35 Gilchrest, B. A.; Soter, N. A.; Stoff, J. S.; Mihm, M. C. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1981**, *5*, 411-422.
- 36 Ruzicka, T. *Acta Derm. Venereol. Suppl.* (Stockholm) **1989**, *144*, 48-49.
- 37 Ikai, K. *J. Dermatol. Sci.* **1999**, *21*, 135-146.
- 38 Gilchrest, B. A.; Zhai, S.; Eller, M. S.; Yarosh, D. B.; Yaar, M. *J. Invest. Dermatol.* **1993**, *101*, 666-672.
- 39 Eller, M. S.; Maeda, T.; Magnoni, C.; Atwal, D.; Gilchrest, B. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 12627-12632.
- 40 Nylander, K.; Bourdon, J. C.; Bray, S. E.; Gibbs, N. K.; Kay, R.; Hart, I.; Hall, P. A. *J. Pathol.* **2000**, *190*, 39-46.
- 41 Khlgatian, M. K.; Hadshiew, I. M.; Asawanonda, P.; Yaar, M.; Eller, M. S.; Fujita, M.; Norris, D. A.; Gilchrest, B. A. *J. Invest. Dermatol.* **2002**, *118*, 126-132.
- 42 Eller, M. S.; Gilchrest, B. A. *Pigment Cell Res.* **2000**, *13* (8), 94-97.
- 43 Gilchrest, B. A.; Park, H. Y.; Eller, M. S.; Yaar, M. *Photochem. Photobiol.* **1996**, *63*, 1-10.
- 44 Cui, R.; Widlund, H. R.; Feige, E.; Lin, J. Y.; Wilensky, D. L.; Igras, V. E.; Orazio, J.; Fung, C. Y.; Schanbacher, C. F.; Granter, S. R.; Fisher, D. E. *Cell* **2007**, *128*, 853-864.
- 45 Schallreuter, K. U.; Kothari, S.; Chavan, B.; Spencer, J. D. *Exp. Dermatol.* **2008**, *17*, 395-404.

-
- 46 Rouzaud, F.; Kadekaro, A. L.; Abdel-Malek, Z. A.; Hearing, V. J. *Mutat. Res.* **2005**, *571*, 133-152.
- 47 Slominski, A.; Tobin, D. J.; Shibahara, S.; Wortsman, J. *Physiol. Rev.* **2004**, *84*, 1155-1228.
- 48 Goding, C. R. *Genes Dev.* **2000**, *14*, 1712-1728.
- 49 Park, H. Y.; Wu, C.; Yonemoto, L.; Murphy-Smith, M.; Wu, H.; Stachur, C. M.; Gilchrest, B. A. *Biochem. J.* **2006**, *395*, 571-578.
- 50 Du, J.; Miller, A. J.; Widlund, H. R.; Horstmann, M. A.; Ramaswamy, S.; Fisher, D. E. *Am. J. Pathol.* **2003**, *163*, 333-343.
- 51 Fuse, N.; Yasumoto, K.; Suzuki, H.; Takahashi, K.; Shibahara, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *219*, 702-707.
- 52 Wu, M.; Hemesath, T. J.; Takemoto, C. M.; Horstmann, M. A.; Wells, A. G.; Price, E. R.; Fisher, D. Z.; Fisher, D. E. *Genes Dev.* **2000**, *14*, 301-312.
- 53 Xu, W.; Gong, L.; Haddad, M. M.; Bischof, O.; Campisi, J.; Yeh, E. T.; Medrano, E. E. *Exp. Cell Res.* **2000**, *255*, 135-143.
- 54 Chiaverini, C.; Beuret, L.; Flori, E.; Busca, R.; Abbe, P.; Bille, K.; Bahadoran, P.; Ortonne, J. P.; Bertolotto, C.; Ballotti, R. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 12635-12642.
- 55 Park, H.Y.; Perez, J. M.; Laursen, R.; Hara, M.; Gilchrest, B. A. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 16470-16478.
- 56 Park, H. Y.; Russakovsky, V.; Ohno, S.; Gilchrest, B. A. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 11742-11749.
- 57 Punnonen, K.; Yuspa, S. H. *J. Invest. Dermatol.* **1992**, *99*, 221-226.
- 58 Park, H. Y.; Wu, H.; Killoran, C. E.; Gilchrest, B. A. *J. Cell Sci.* **2004**, *117*, 3659-3668.
- 59 Kobayashi, T.; Imokawa, G.; Bennett, D. C.; Hearing, V. J. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 31801-31805.
- 60 Blanton, R. A.; Kupper, T. S.; McDougall, J. K.; Dower, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 1273-1277.
- 61 Kock, A.; Schwarz, T.; Kirnbauer, R.; Urbanski, A.; Perry, P.; Ansel, J. C.; Luger, T. A. *J. Exp. Med.* **1990**, *172*, 1609-1614.
- 62 Lerner, A.B.; Fitzpatrick, T.B.; Calkins, E.; Summerson, W.H. *J. Biol. Chem.* **1949**, *178*, 185-195.

- 63 Strothkemp K. G.; Jolley, R. L.; Mason, H. S. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1976**, 70, 519-524.
- 64 Halaban, R.; Patton, R.S.; Cheng, E. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 12821-14828.
- 65 Halaban, R.; Cheng, E.; Svedine, S.; Aron, R.; Herbert, D. N. *Biol. Chem.* **2001**, 276, 11933-11938.
- 66 del Marmol, V.; Beermann, F. *FEBS Lett* **1996**, 381, 165-168.
- 67 Wu, H.; Park, H. Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, 311, 948-953.
- 68 Solano, F.; Martinez-Liarte, J. H.; Jimenez-Cervantes, C.; Garcia-Borrón, J. C.; Lozano, J. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, 204, 1243-1250.
- 69 Abbott, C.; Jackson, I. J.; Carritt, B.; Povey, S. *Genomics* **1991**, 11, 471-473.
- 70 Kuzumaki, T.; Matsuda, A.; Wakamatsu, K.; Ito, S.; Ishikawa, K. *Exp. Cell. Res.* **1993**, 207, 33-40.
- 71 Del Marmol, V.; Ito, S.; Jackson, I.; Vachtenheim, J.; Berr, P.; Ghanem, G.; Morandini, R.; Wakamatsu, K.; Huez, G. *FEBS Lett.* **1993**, 327, 307-310.
- 72 Setaluri, V. *J. Invest. Dermatol.* **2003**, 121, 650-660.
- 73 Sturm, R. A.; Teasdale, R. D.; Box, N. F. *Gene* **2001**, 277, 49-62.
- 74 Újvári, A.; Aron, R.; Eisenhaure, T.; Cheng, E.; Parag, H. A.; Smicun, Y.; Halaban, R.; Hebert, D. N. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 5924-5931.
- 75 Imokawa, G.; Mishima, Y. *Br. J. Dermatol.* **1981**, 104, 531-539.
- 76 Mishima, Y.; Imokawa, G. *J. Invest. Dermatol.* **1983**, 81, 106-114.
- 77 Halaban, R.; Patton, R. S.; Cheng, E.; Svedine, S.; Trombetta, E. S.; Wahl, M. L.; Ariyan, S.; Hebert, D. N. *J. Biol. Chem.* **2002b**, 277, 14821-14828.
- 78 Garcia-Borrón, J. C.; Solano F. *Pigment Cell Res.* **2002**, 15, 162-173.
- 79 Chang, T.; *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, 10, 2440-2475
- 80 Olivares, C.; Garcia-Borrón, J. C.; Solano, F. *Biochemistry* **2002**, 41, 679-686.
- 81 Ohno, H.; Steward, J.; Fournier, M.C.; Bosshart, H.; Rhee, I.; Miyatake, S. Saito, T.; Gallusser, A.; Kirchhausen, T.; Bonifacino, J. S. *Science* **1995**, 269, 1872-1875.
- 82 Honing, S.; Sandoval, I.; von Figura, K. *EMBO J.* **1998**, 17, 1304-1314.
- 83 Fenoll, L. G.; Rodríguez-López, J. N.; García-Sevilla, F.; García-Ruiz, P. A.; Varón, R.; García-Cánovas, F.; Tudela, J. *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, 1548, 1-22.
- 84 Peñalver, M. J.; Fenoll, L. G.; Rodríguez-López, J. N.; García-Ruiz, P. A.;

-
- García-Molina, F.; Varón, R.; García-Cánovas, F.; Tudela, J. *J. Mol. Catal. B: Enzym* **2005**, 33, 35-42.
- 85 Naish-Byfield, S.; Riley, P. A. *Pigment Cell Res.* **1998**, 11, 127-133.
- 86 Im, S.; Kim J.; On. W. J.; Kang W. H. *Br. J. Dermatol.* **2002**, 146, 165-167.
- 87 Solano, F.; Briganti, S.; Picardo M.; Ghanem, G. *Pigment Cell Res.* **2006**, 19, 550-571.
- 88 Artés, F.; Castañer, M.; Gil, M.I. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 4, 377-389.
- 89 Kim, Y. J., Uyama, H. *Cell Mol. Life Sci.* **2005**, 62, 1707-1723.
- 90 Hartmann, M. Computergestützte Wirkstoffentwicklung am Beispiel der humanen Tyrosinase. Diplomarbeit 2002, Fachbereich Medizin der Philipps-Universität, Marburg.
- 91 Sánchez-Ferrer, A.; Rodríguez-López, J. N.; García-Cánovas, F.; García-Carmona, F. *Biochim. Biophys. Acta.* **1995**, 1247, 1-11.
- 92 Sugumaran, M. *Pigment Cell. Res.* **2002**, 15, 2-9.
- 93 Matoba, Y.; Kumagai, T.; Yamamoto, A.; Yoshitsu, H.; Sugiyama, M. *J. Biol. Chem.* **2006**, 281, 8981-8990.
- 94 García-Molina, F.; Muñoz, J. L.; Varón, R.; Rodríguez-López, J. N.; García-Cánovas, F.; Tudela, J. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 9739-9749.
- 95 Espín, J. C.; Wichers, H. J. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 2638-2644.
- 96 Cabanes, J.; García-Cánovas, F.; Tudela, J.; Lozano, J. A.; García-Carmona, F. *Phytochemistry* **1987**, 26, 917-919.
- 97 Cabanes, J.; Chazarra, S.; Garcia-Carmona, F. *J. Pharm. Pharmacol.* **1994**, 46, 982-985.
- 98 Burdock, G. A.; Soni, M. G; Carabin, I. G. *Regulatory Toxicol Pharmacol.* **2001**, 33, 80-101.
- 99 Moon, K. Y.; Ahn, K. S.; Lee, J.; Kim, Y. S. *Arch. Pharm. Res.* **2001**, 24, 307-311.
- 100 Piamphongsant, T. *Int. J. Dermatol.* **1998**, 37, 897-903.
- 101 Parvez, S.; Kang, M.; Chung, H-S.; Cho, C.; Hong, M-C.; Shin, M.-K.; Bae, H. *Pytother. Res.* **2006**, 20, 921-934.
- 102 Verallo-Rowell, V. M.; Verallo, V.; Graupe, K.; Lopez-Villafuerte, L.; Garcia-Lopez, M. *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockholm)* **1989**, 143, 58-61.
- 103 Penney, K. B.; Smith, C. J.; Allen, J. C. *J. Invest. Dermatol.* **1984**, 82, 308-310.
- 104 Breathnach, A. S. *Cutis* **1996**, 57 (1), 36-45.

-
- 105 Kamau, P.; Jordan, R. B. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 3076-3083.
- 106 Baumann, L. **2004**. *Day DJ (ed.) Continuing Medical Education monograph. Intellyst Medical Communications: Belgium.*
- 107 Kubo, I.; Kinst-Hori, I. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 5338-5341.
- 108 Kubo, I.; Kinst-Hori, I. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 4574-4578.
- 109 Dubois, K.P.; Erway, W. F. *J. Biol. Chem.* **1946**, 165, 11-20.
- 110 Lerner, A. B.; Fitzpatrick, T. B. *Physiol Rev* **1950**, 30, 91-126.
- 111 Gerdemann, C.; Eicken, C.; Krebs, B. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 183-191.
- 112 Hall, A. M.; Orlow, S. J. *Pigment Cell Res* **2005**, 18, 122-129.
- 113 Criton, M.; Le Mellay-Hamon V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3607-3610.
- 114 Le Mellay-Hamon V.; Criton, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2009**, 32, 301-303.
- 115 Kang, S. S.; Kim, H. J.; Jin, C.; Lee, Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 188-191.
- 116 Shiino, M.; Watanabe, Y.; Umezawa, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1233-1240.
- 117 Lie, L. P.; Chen, Q. X.; Huang, H.; Liu, X. D.; Chen, H. T.; Zhang, R. Q. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2003**, 35, 1658-1666.
- 118 Shiino, M.; Watanabe, Y.; Umezawa, K. *Bioorg. Chem.* **2003**, 31, 129-135.
- 119 Shiino, M.; Watanabe, Y.; Umezawa, K. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, 23, 16-20.
- 120 Kuo, P. C.; Damu, A. G.; Cherng, C. Y.; Jeng, J. F.; Teng, C. M.; Lee, E. J.; Wu, T. S. *Arch. Pharm. Res.* **2005**, 28, 518-528.
- 121 Chen, Q. X.; Huang, H.; Kubo, I. *Protein Chem.* **2003**, 22, 481-487.
- 122 Qiu, L.; Chen, Q. X.; Wang, Q.; Huang, H.; Song, K. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6206-6211.
- 123 Haghebeen, K.; Saboury, A. A.; Karbassi, F. *Biophys. Acta* **2004**, 1675, 139-146.
- 124 Land, E. J.; Ramsden, C. A.; Riley, P. A. *Tohoku J. Exp. Med.* **2007**, 212, 341-348.
- 125 Wendt, M. **2007**, Rationales Design neuer Wirkstoffinhibitoren. Dissertation Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg.
- 126 Klabunde, T.; Eicken, C.; Sacchettini, J. C.; Krebs, B. *Nat. Struct. Biol.* **1998**,

-
- 5, 1084-1090.
- 127 Tsuda, Y.; Tada, M.; Wanaka; Keiko; O.; Utako, H. O.; Akiko; Okamoto, S.;
Okada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49 (11), 1457-1463.
- 128 <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/sonogashira-coupling.shtml>
- 129 S. Wagaw, R.A. Rennels, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119,
8451-8458. Palladium-Catalyzed Coupling of Optically Active Amines with
Aryl Bromides.
- 130 M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 12, 927-928.
Palladium-catalyzed Aromatic Amination of Aryl Bromides with
N,N-Diethylamino-tributyltin.
- 131 Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1144-1157.
- 132 G. Mann, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13109-13110.
- 133 Hartwig, J. F.; S. Richards, S.; Baranano, D.; Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.*
1996, 118, 3626-3633.
- 134 Ahmed F. Abdel-Magid, Kenneth G. Carson, Bruce D. Harris, Cynthia A. Ma
ryanoff, and Rekha D. Shah *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862.
- 135 Umino, N.; Iwakuma, T.; Itoh, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 33, 2875-2876.
- 136 Khatib, S.; Nerya, O., Musa, R.; Tamir, S., Peter, T.; Varya J. *J. Med. Chem.*
2007, 50, 2676-2681.
- 137 <http://de.wikipedia.org/wiki/Alkenmetathese>
- 138 Yong Sup, L.; Park, J. H.; Min Hwan, K.; Seon Hee, S.; Hyoung, J. K.
Arch. Pharm. (Weinheim Ger.) **2006**, 339 (3), 111-114.
- 139 <http://dic.academic.ru/dic.nsf/dewiki/905252>
- 140 Breman; J. G.; Alilio, M. S.; Mills, A. 2004. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2004**, 71,
1-15.
- 141 Snow, R. W.; Craig, M.; Deichmann, U.; Marsh, K. *Bull WHO* **1999**, 77,
624-640.
- 142 Breman, J. G.; Egan, A.; Keusch, G. T. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2001**, 64 (1-2),
iv-vii.
- 143 Tuteja, R. *FEBS J.* **2007**, 274, 4670-4679.
- 144 Gallup, J. L.; Sachs, J. D. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2001**, 64, 85-96.
- 145 Sachs, J.; Malaney, P. *Nature* **2002**, 415, 680-685.
- 146 Snow, R. W.; Korenkromp, E. L.; Gouws, E. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2004**, 71
(2), 16-24.

-
- 147 Stich, A.; Schlitzer, M. *Chemother. J.* **2008**, 17 (2), 37-56.
- 148 Yamauchi, L. M.; Coppi, A.; Snounou, G.; Sinnis, P. *Cell Microbiol.* **2007**, 9 (8), 2093.
- 149 Mota, M. M.; Pradel, G.; Vanderberg, J. P.; Hafalla, J. C.; Frevert, U.; Nussenzweig, R. S.; Nussenzweig, V.; Rodriguez, A. *Science* **2001**, 291, 141-144.
- 150 Sturm, A.; Amino, R.; van de Sand, C.; Regen, T.; Retzlaff, S.; Rennenberg, A.; Krueger, A.; Pollok, J. M.; Menard, R.; Heussler, V. T. *Science* **2006**, 313, 1287-1290.
- 151 Miller, L. H.; Baruch, D. I.; Marsh, K.; Doumbo, O. K. *Nature* **2002**, 415, 673-679.
- 152 http://www.infektionsbiologie.ch/seiten/modellparasiten/seiten/plasmodium/steckbrief_plas.html
- 153 Madigan, M. T.; Martinko, J. M.; Parker, J. *Brock Mikrobiologie 1. Nachdruck*, **2002**, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg
- 154 Brandis, H.; Köhler, W.; Eggers, H. J.; Pulverer, G. *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie 7. Auflage* **1994**, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York.
- 155 http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm
- 156 Kayser, F. H.; Bienz, K. A.; Eckert, J.; Zinkernagel, R. M. *Medizinische Mikrobiologie 9. überarbeitete Auflage* **1997**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- 157 <http://www.malaria-impfung-prophylaxe.de/malaria-arten/malaria-tropica-krankheits-verlauf-symptome-und-folgen.php>
- 158 Clark, I. A.; Rockett, K. A. *Parasitol. Today* **1994**, 10, 410-412.
- 159 Grau, G. E.; Piguet, P. F.; Vassalli, P.; Lambert, P. H. *Immunol. Rev.* **1989**, 112, 49-70.
- 160 Naotunne, T. S.; Karunaweera, N. D.; Mendis, K. N.; Carter, R. *Immunol.* **1993**, 78, 555-562.
- 161 Kwiatkowski, D. *Res. Immunol.* **1991**, 142, 707-712.
- 162 Clark, I. A.; Cowden, W. B.; Butcher, G. A.; Hunt, N. H. *Am. J. Pathol.* **1987**, 129, 192-199.
- 163 Tachado, S. D.; Gerold, P.; McConville, M. J.; Baldwin, T.; Quilici, D. *et al. J. Immunol.* **1996**, 156, 1897-1907.
- 164 Naik, R. S.; Branch, O. H.; Woods, A. S.; Vijaykumar, M.; Perkins, D. J. *et al. J. Exp. Med.* **2000**, 192, 1563-1576.

-
- 165 Turner, G. D.; Morrison, H.; Jones, M.; Davis, T. M.; Looareesuwan, S. *et al.*
Am. J. Pathol. **1994**, *145*, 1057-1069.
- 166 Newbold, C.; Craig, A.; Kyes, S.; Rowe, A.; Fernandez-Reyes, D.; Fagan, T.
Int. J. Parasitol. **1999**, *29*, 927-937.
- 167 Hunt, N. H.; Grau, G. E. *Trends Immunol.* **2003**, *24*, 491-499.
- 168 Gimenez, F.; Barraud de Lagerie, S.; Fernandez, C.; Pino, P.; Mazier, D. *Cell*
Mol. Life Sci. **2003**, *60*, 1623-1635.
- 169 Grau, G. E.; Pointaire, P.; Piguet, P. F.; Vesin, C.; Rosen, H. *et al.*
Eur. J. Immunol. **1991**, *21*, 2265-2267.
- 170 Medana, I. M.; Hunt, N. H.; Chaudhri, G. *Am. J. Pathol.* **1997**, *150*, 1473-1486.
- 171 Brown, H.; Turner, G.; Rogerson, S.; Tembo, M.; Mwenechanya, J. *et al.*
J. Infect. Dis. **1999**, *180*, 1742-1746.
- 172 Porta, J.; Carota, A.; Pizzolato, G. P.; Wildi, E.; Widmer, M. C. *et al.*
Clin. Neuropathol. **1993**, *12*, 142-146.
- 173 Rae, C.; McQuillan, J. A.; Parekh, S. B.; Bubb, W. A.; Weiser, S. *et al.*
FASEB J. **2004**, *18*, 499-510.
- 174 Kwiatkowski D. *Intens. Care Med.* **2000**, *26* (1), 89-97.
- 175 Aidoo, M.; McElroy, P. D.; Kolczak, M. S.; Terlouw, D. J.; ter Kuile, F. O. *et al.*
Genet. Epidemiol. **2001**, *21*, 201-211.
- 176 Knight, J. C.; Udalova, I.; Hill, A. V.; Greenwood, B. M.; Peshu, N. *et al.*
Nat. Genet. **1999**, *22*, 145-150.
- 177 McGuire, W.; Knight, J. C.; Hill, A. V.; Allsopp, C. E.; Greenwood, B. M.;
Kwiatkowski D. *J. Infect. Dis.* **1999**, *179*, 287-290.
- 178 Wattavidanage, J.; Carter, R.; Perera, K. L.; Munasingha, A.; Bandara, S.
et al. Clin. Exp. Immunol. **1999**, *115*, 350-355.
- 179 Ubalee, R.; Suzuki, F.; Kikuchi, M.; Tasanor, O.; Wattanagoon, Y. *et al.*
Tissues Antigens **2001**, *58*, 407-410.
- 180 Di Perri, G.; Di Perri, I. G.; Monteiro, G. B.; Bonora, S.; Hennig, C. *et al.*
J. Infect. Dis. **1995**, *171*, 1317-1322.
- 181 Wassmer, S. C.; Cianciolo, G. J.; Combes, V.; Grau, G. E. *PLoS Med.* **2005**,
2 (9), e245.
- 182 Hansen, D. S.; Siomos, M. A.; Buckingham, L.; Scalzo, A. A.; Schofield, L.
Immunity **2003**, *18*, 391-402.
- 183 Hensmann, M.; Kwiatkowski, D. *Infect. Immun.* **2001**, *69*, 2364-2371.

-
- 184 Artavanis-Tsakonas, K.; Riley, E. M. *J. Immunol.* **2002**, 169, 2956-2963.
- 185 Koch, O.; Awomoyi, A.; Usen, S.; Jallow, M.; Richardson, A. *et al. J. Infect. Dis.* **2002**, 185, 1684-1687.
- 186 Yanez, D. M.; Manning, D. D.; Cooley, A. J.; Weidanz, W. P.; van der Heyde, H. C. *J. Immunol.* **1996**, 157, 1620-1624.
- 187 Amani, V.; Vigario, A. M.; Belnoue, E.; Marussig, M.; Fonseca, L. *et al. Eur. J. Immunol.* **2000**, 30, 1646-1655.
- 188 Clark, I. A.; Cowden, W. B. *Immunol. Ser.* **1992**, 56, 365-407.
- 189 Garcia, I.; Miyazaki, Y.; Araki, K.; Araki, M.; Lucas, R. *et al. Eur. J. Immunol.* **1995**, 25, 2401-2407.
- 190 Rudin, W.; Eugster, H. P.; Bordmann, G.; Bonato, J.; Muller, M. *et al. Am. J. Pathol.* **1997**, 150, 257-266.
- 191 Engwerda, C. R.; Mynott, T. L.; Sawhney, S.; De Souza, J. B.; Bickle, Q. D.; Kaye, P. M. *J. Exp. Med.* **2002**, 195, 1371-1377.
- 192 Medana, I. M.; Turner, G. D. *Int. J. Parasitol.* **2006**, 36, 555-568.
- 193 Taylor, T. E.; Fu, W. J.; Carr, R. A.; Whitten, R. O.; Mueller, J. S. *et al. Nat. Med.* **2004**, 10, 143-145.
- 194 Grau, G. E.; Mackenzie, C. D.; Carr, R. A.; Redard, M.; Pizzolato, G. *et al. J. Infect. Dis.* **2003**, 187, 461-466.
- 195 English, M.; Newton, C.R. *Chem. Immunol.* **2002**, 80, 50-69.
- 196 Clark, I. A.; al Yaman, F. M.; Jacobson, L. S. *Int. J. Parasitol.* **1997**, 27, 1237-1249.
- 197 Levesque, M. C. *et al. J. Infect. Dis.* **1999**, 180, 1994-2002.
- 198 Mueller, I.; Zimmermann, P. A.; Reeder, J. C. *Trends Parasitol.* **2007**, 23, 278-293.
- 199 Greenwood, B. M.; Fidock, D. A.; Kyle, D. E.; Kappe, S. H. I.; Alonso, P. L.; Collins, F. H.; Duffy, P. E. *J. Clin. Inves.* **2008**, 118 (4), 1266-1276.
- 200 Banerjee, R.; Goldberg, D. E. Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance and New Directions in Drug Discovery. 1st ed. Totowa, NJ, USA: Humana Press **2001**, 43-63.
- 201 Bray, P. G.; Ward, S. A.; O'Neill, P. M. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2005**, 295, 3-38.
- 202 Rosenthal, P. J.; Meshnick, S. R. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1996**, 83, 131-139.
- 203 Kitchener, S.; Nasveld, P.; Edstein, M. D. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, 76,

-
- 494-496.
- 204 Pimentel, S.; Nogueira, F.; Benchimol, C.; Quinhentos, V. *et al. Malaria J.* **2006**, 5, 30.
- 205 Fitch, C. D. *Life Sci.* **2004**, 74, 1957-1972.
- 206 White, N. J. *New Engl. J. Med.* **2006**, 355, 1956-1957.
- 207 Ginsburg, H. *Acta Tropica* **2005**, 96, 16-23.
- 208 Olliaro, P.; Nevill, C.; LeBras, J.; Ringwald, P. *et al. Lancet* **1996**, 348, 1196-1201.
- 209 Ridley, R.G. *Nature* **2002**, 415, 686-693.
- 210 Bloland, P. B. WHO; 2001. Report No.: WHO/CDS/DRS2001.4 Contract No.: Document Number|.
- 211 Pradines, B.; Tall, A.; Parzy, D.; Spiegel, A. *et al. J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, 42, 333-339.
- 212 WHO, Report on global monitoring 1999-2004. Geneva, Switzerland, 2005.
- 213 Holmgren, G.; Gil, J. P.; Ferreira, P. M.; Veiga M. I. *et al. Infect. Genet. Evol.* **2006**, 6, 309-314.
- 214 Hwang, J.; Bitarakwate, E.; Pai, M.; Reingold, M. *et al. Trop. Med. Int. Health* **2006**, 11, 789-799.
- 215 Maitland, K.; Makanga, M.; Williams, T. N. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2004**, 17, 405-412.
- 216 Obonyo, C. O.; Juma, E. A.; Ogutu, B. R.; Vulule, J. M. *et al. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2007**, 101, 117-126.
- 217 Sirima, S. B.; Gansane, A. *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2007**, 16, 1079-1085.
- 218 Brueckner, R. P.; Ohrt, C.; Baird, J. K.; Milhous, W. K. Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance and New Directions in Drug Discovery. 1st ed. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press **2001**, 123-151.
- 219 Pradines, B.; Mamfoumbi, M. M.; Tall, A.; Sokhna, C. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 3226-3226.
- 220 Sweetman, S.C. (editor). Martindale: The complete drug reference. 34th ed. London, UK: Pharmaceutical Press, 2007.
- 221 Chen, L. H.; Keystone J. S. *Infect Dis Clin North Am* **2006**, 19, 185-210.
- 222 Hill, D. R.; Baird, J. K.; Parise, M. E.; Lewis, L. S. *et al. Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2006**, 75, 402-415.
- 223 Shanks, G. D., Edstein, M. D. *Drugs* **2005**, 65, 2091-2110.

-
- 224 Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemie* **2003** Spektrum Akademischer Verlag; Auflage: 5. A.
- 225 Bhat, B. K.; Seth, M.; Bhaduri, A. P. *Prog. Drug. Res.* **1984**, 28, 197-231.
- 226 Nodiff, E. A.; Chatterjee, S.; Musallam, H. A. *Prog. Med. Chem.* **1991**, 28, 1-40.
- 227 Tekwani, B. L.; Walker, L. A. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2006**, 19, 623-631.
- 228 McIntyre, J. A.; Castaner, J.; Bayes, M. *Drugs Future* **2003**, 28, 859-869.
- 229 Werndorfer, W. H. *Curr. Opin. Antiinfect. Investig. Drugs* **2000**, 2, 88-98.
- 230 Crockett, M.; Kain, K. C. *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2007**, 16, 705-715.
- 231 Edstein, M. D.; Kocisko, D. A.; Walsh, D. S.; Eamsila, C. *et al. Clin. Infect. Dis.* **2003**, 37, 1654-1658.
- 232 WHO, Report on global monitoring 1999-2004. Geneva, Switzerland, 2005.
- 233 Karle, J. M.; Karle, I. L.; Gerena, L.; Milhous, W. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 1538-1544.
- 234 Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5274-5293.
- 235 Castel, D. A.; *Antimalarial Agents* in: *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (Ed.: D. J. Abraham), Sixth Edition, **Volume 5: Chemother. Agents**, John Wiley & Sons, **2003**, 943.
- 236 Taylor, W. R. J.; White, N. J.; *Drug Saf.* **2004**, 27, 25-61.
- 237 Bermann, J. *Travel Med. Infect. Dis.* **2004**, 2, 171-184.
- 238 Weschem, D. L.; Schuster, B. G.; Wang, W.-X.; Woosley, R. L. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2000**, 67, 521-529.
- 239 Touze, J.-E.; Heno, P.; Fourcade, L.; Deharo, J.-H.; Thomas, G.; Bohan, S.; Paule, P.; Riviere, P.; Kouassi, E.; Buguet, A. *Am. J. Med. Hyg.* **2002**, 67, 54-60.
- 240 Omari, A. A.; Gamble, C.; Garner, P. *Trop. Med. Int. Health* **2004**, 9, 192-199.
- 241 Omari, A. A.; Preston, C.; Garner, P. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2002**, 3, CD003125.
- 242 Chotivanich, K.; Satongkot, J.; Udomsangpetch, R.; Looareesuwan, S.; Day, N. P. J.; Coleman, R. E.; White, N. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 1927-1930.
- 243 Haynes, R. K.; Vonwiller, S. C. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 73-79.
- 244 White, N. J. *Antimicrob Agents Chemother.* **1997**, 41, 1413-1422.

-
- 245 Haynes, R. K. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2001**, 14, 19-26.
- 246 Posner, G. H.; O'Neill, P. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 397-404.
- 247 O'Neill, M.; Posner, N. J. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2945-2964.
- 248 Meshnick, S.R. *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance and New Directions in Drug Discovery* (Ed.: P. J. Rosenthal), Humana Press Inc., Totowa NJ, USA, **2001**, 191-201.
- 249 Haynes, R. K.; Krishna, S. *Microbes Infect.* **2004**, 6, 1339-1346.
- 250 Eckstein-Ludwig, U.; Webb, R. J.; van Goethem, I. D. A.; East, J. M.; Lee, J. M.; Kimura, M.; O'Neill, P. M.; Bray, J. M.; Ward, S. A.; Krishna, S. *Nature* **2003**, 424, 957-961.
- 251 Uhlemann, A. C.; Cameron, A.; Eckstein-Ludwig, U.; Fischbarg, J.; Iserovich, P.; Zuniga, F. A.; East, M.; Lee, A.; Brady, L.; Haynes, R. K.; Krishna, S. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2005**, 12 (7), 628-629.
- 252 Wichmann, O.; Muehlberger, N.; Jelinek, T.; Alifrangis, M. *et al. J. Infect. Dis.* **2004**, 190, 1541-1546.
- 253 Zhang, Y.; Meshnick, S. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, 35, 261-267.
- 254 Mberu, E. K.; Nzila, A. M.; Nduati, E., Ross A. *et al. Exp Parasitol.* **2002**, 101, 90-96.
- 255 Patel, O.; Karnik, K.; Macreadie, I. G. *FEMS Microbiol. Lett.* **2004**, 236, 301-305.
- 256 Patel, O.; Mberu, M. K.; Nzila, A. M.; Macreadie, I. G. *Trends Parasitol.* **2004**, 20, 1-3.
- 257 Parenti, M. D.; Pacchioni, S.; Ferrari, A. M.; Rastelli, G. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4258-4267.
- 258 Rastelli, G.; Sirawaraporn, W.; Sompornpisut, P.; Vilaivan, T. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 8, 1117-1128.
- 259 Rathod, P. K.; Philipps, M. A. *Nat. Struct. Biol.* **2003**, 10, 316-318.
- 260 Baird, J. K. *New Engl. J. Med.* **2005**, 352, 1565-1577.
- 261 Vaidya, A. B. *Curr. Drug Targets*, **2004**, 4, 11-23.
- 262 Vaidya, A.B.; Mather, M. W. *Curr. Topics Microbiol. Immun.* **2005**, 295, 233-250.
- 263 Kessler, J. J.; Lange, B. B.; Merbitz-Zahradnik, T.; Zwickers, K.; Hill, P.; Meunier, B.; Pálsdóttir, H.; Hunte, C.; Meshnick, S.; Trumpower, B. L. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 31312-31318.

-
- 264 Canfield, J.; Pudney, M.; Gutteridge, W. E. *Exp. Parasitol.* **1995**, *80*, 373-381.
- 265 Srivastava, I. K.; Vaidya, A. B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*,
1334- 1339.
- 266 Boggild, A. K.; Parise, M. E.; Lewis, L. S.; Kain, K. C. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*
2007, *76*, 208-223.
- 267 Baird, J. K.; Schwartz, E.; Hoffmann S. L. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **2007**, *9*,
39-46.
- 268 Radloff, P. D.; Philipps, J.; Hutchinson, D.; Kremsner, P. G. *Trans. R. Soc.*
Trop. Med. Hyg. **1996**, *90*, 682.
- 269 Painter, H. J.; Morrissey, J. M.; Mather, W. M.; Vaidya, A. B. *Nature* **2007**, *446*,
88-91.
- 270 Dahl, E. L.; Shock, J. L.; Shenai, B. R.; Gut, J.; De Risi, B. R.; Rosenthal, P. J.
Antimicrob. Agents Chemother. **2006**, *50*, 3124-3131.
- 271 Goodman, C. D.; Su, V.; McFadden, G. I. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2007**, *152*
(2), 181-191.
- 272 Wiesner, J.; Seeber, F. *Exp. Opin. Ther. Targ.* **2005**, *9*(1), 23-44.
- 273 Ramya, T. N.; Mishra, S.; Karmodiya, K.; Surolia, N.; Surolia, A. *Antimicrob.*
Agents Chemother. **2007**, *51*(1), 307-316.
- 274 Brodersen, D. E.; Clemons, W. M. Jr.; Carter, A. P.; Morgan-Warren, R. J.
et al. Cell **2000**, *103*, 1143-1154.
- 275 Lell, B.; Kremsner, P. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46* (8),
2315-2320.
- 276 Ashley, E. A.; White, N. J. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2005**, *18*, 531-536.
- 277 Jong, E. C.; Nothdurft, H. D. *J. Travel Med.* **2001**, *8* (3), 48-56.
- 278 Franco-Paredes, C.; Santos-Preciado, J. I. *Lancet Infect. Dis.* **2006**, *6*,
139-149.
- 279 Metzger, M.; Mordmuller, B.; Graninger, W., Bienzle, U. *et.al. Antimicrob.*
Agents Chemother. **1995**, *39*, 245-246.
- 280 Parola, P.; Ranque, S.; Badiaga, S.; Niang, M. *et al. Antimicrob. Agents Che*
mother. **2001**, *45*, 932-935.
- 281 Pukrittayakamee, S.; Chantira, A.; Vanijanonta, S.; Clemens, R. *et. al. Antimic*
rob. Agents Chemother. **2000**, *44*, 2395-2398.
- 282 McGready, R.; Cho, T.; Villegas, L. *et al. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2001**,
95, 651-656.

-
- 283 Kremsner, P. G.; Radloff, P.; Metzger, W.; Wildling, E. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 1603-1605.
- 284 Wistrom, J.; Norrby, S. R.; Myhre, E. B.; Eriksson, S. *et al. J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, 47, 43-50.
- 285 Poehlsgaard, J.; Douthwaite, S. *Nature Rev.* **2005**, 3, 870-881.
- 286 Nakornchai, S.; Konthiang, P. *Acta Trop.* **2006**, 100, 185-191.
- 287 Noedl, H.; Krudsood, S.; Leowattana, W.; Tangpukdee, N. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, 51, 651-656.
- 288 Ohrt, C.; Willingmyre, G. D.; Lee, P.; Knirsch, C. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 2518-2524.
- 289 Sidhu, A. B.; Sun, Q.; Nkruhmah, L. J.; Dunne, M. W. *et al. J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 2494-2504.
- 290 Heppner, D. G. Jr.; Walsh, D. S.; Uthaimongkol, N.; Tang, D. B. *et al. Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, 73, 842-849.
- 291 Taylor, W. R.; Richie, T. L.; Fryauff, D. J.; Picarima, H. *et al. Clin. Infect. Dis.* **1999**, 28, 74-81.
- 292 Andersen, S. L.; Oloo, A. J.; Gordon, D. M.; Ragama, O. B. *et al. Clin. Infect. Dis.* **1998**, 26, 146-150.
- 293 Jomaa, H.; Wiesner, J.; Sanderbrand, S.; Altincicek, B.; Weidemeyer, C.; Hintz, M.; Türbachova, I.; Eberl, M.; Zeidler, J.; Lichtenthaler, H. K.; Soldati, D.; Beck, E. *Science* **1999**, 285, 1573-1576.
- 294 Schlitzer, M. *Chem. Med. Chem.* **2007**, 2 (7), 944-986.
- 295 Borrmann, S.; Adegnik, A. A.; Matsiegui, P. B.; Issifou, S. *et al. J. Infect. Dis.* **2004**, 189, 901-908.
- 296 Borrmann, S.; Lundgren, I.; Oyakhirome, S.; Impourna, B. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 50, 2713-2718.
- 297 Hyde, J. *Trends Parasitol.* **2005**, 21, 494-498.
- 298 Hayton, K.; Su, X. *Curr. Drug Targets Infect. Dis.* **2004**, 4, 1-10.
- 299 Campbell, B.; Baruah, S.; Narain, K.; Rogers, C. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2006**, 100, 108-118.
- 300 Misra, S. P.; Nandi, J.; Lal, S. *J. Med. Res.* **1995**, 102, 119-123.
- 301 Yadava, R. L.; Sharma, R. S. *J. Commun. Dis.* **1995**, 27, 262-266.
- 302 Barnes, K.; Durrheim, D.; Little, F.; Jackson, A.; Mehta, U.; Allen E. *PLoS Med.* **2005**, 2, e330.

-
- 303 Zucker, J. R.; Ruebush, T. K.; Obonyo, C.; Otieno, J.; Campbell, C. C.
Am. J. Trop. Med. Hyg. **2003**, 68, 386-390.
- 304 Craig, M. H.; Kleinschmidt, I.; le Suer, D.; Sharp, B. L. *Trop. Med. Int. Health*
2004, 9, 1258-1266.
- 305 Muheki, C.; McIntyre, D.; Barnes, K. I. *Trop. Med. Int. Health* **2004**, 9, 959-966.
- 306 Sutherland, C. J.; Allouche, A.; Curtis, J.; Drakeley, C. J.; Ord R.; Duraisingh,
M. *et al. Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2002**, 67, 578-585.
- 307 Maguire, J. D.; Sumawinata, I. W.; Masbar, S.; Laksana, B. *et al. Lancet* **2002**,
360, 58-60.
- 308 Bray, P. G.; Martin, R. E.; Tilley, L.; Ward, S. A. *Mol. Microbiol.* **2005**, 56,
323-333.
- 309 Jiang, H.; Joy, D. A.; Furuya, T.; Su, X. Z. *J. Postgrad. Med.* **2006**, 52,
271-276.
- Dorsey, G.; Fidock, D. A.; Wellems, T. E.; Rosenthal, P. J. *Antimalarial
Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in
Drug Discovery* (Ed.: P. J. Rosenthal), Humana, Totowa **2001**, 153 -172.
- 311 Batra, S.; Bhaduri, A. P. *Adv. Drug Res.* **1997**, 30, 201-232.
- 312 Pradines, B.; Pages, J. M.; Barbe, J. *Curr. Drug Targets* **2005**, 6, 411-431.
- 313 Menezes, C. M. S.; Ferreira, E. I. *Drug Des. Rev.* **2005**, 2, 409-418.
- 314 Wongsrichanalai, C.; Pickard, A. L.; Wernsdorfer, W. H.; Meshnick, S. R.
Lancet Inf. Dis. **2002**, 2, 209-218.
- 315 Peterson, D. S.; Walliker, D.; Wellems, T. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**,
85, 9114-9118.
- 316 Abacassamo Terlouw, D. J.; Nahlen, B. L.; Courval, J. M.; Kariuki, S. K.;
Rosenberg, O. S.; Oloo, A. J. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, 47,
2929-2932.
- 317 Nosten, F.; van Vugt, M.; Price, R.; Luxemburger, C.; Thway, K. L.; Brockman,
A. *Lancet* **2000**, 356, 297-302.
- 318 Duraisingh, M. T.; Jones, P.; Sambou, I.; von Seidlein, L. *et al. Mol. Biochem.*
Parasitol. **2000**, 108, 13-23.
- 319 Price, R. N.; Uhlemann, A. C.; Brockmann, A.; McGready, R. *Lancet* **2004**,
364, 438-447.
- 320 Sidhu, A. B.; Valderramos, S. G.; Fidock, D. A. *Mol. Microbiol.* **2005**, 57,
913-926.

-
- 321 Anderson, T. J.; Nair, S.; Qin, H.; Singlam, S.; Brockman, A.; Paiphun, L. *et al.*
Antimicrob. Agents Chemother. **2005**, 49 (6), 2180-2188.
- 322 Duraisingh, M. T.; Cowman, A. F. *Acta Trop.* **2005**, 94 (3), 181-190.
- 323 Uhlemann, A. C.; Krishna, S. *Current Top. Microbiol. Immun.* **2005**, 295,
 39-53.
- 324 Uhlemann, A. C.; Ramharter, M.; Lell, B.; Kremsner, P. G.; Krishna, S.
J. Inf. Dis. **2005**, 192 (10), 1830-1835.
- 325 Valderramos, S. G.; Fidock, D. A. *Trends Pharmacol. Sci.* **2006**, 27 (11),
 594-601.
- 326 White, N. J. *J. Clin. Inv.* **2004**, 113 (8), 1084-1092.
- 327 Woodrow, C. J.; Krishna, S. *Cell Mol. Life Sci.* **2006**, 63 (14), 1586-1596.
- 328 Rohrbach, P.; Sanchez, C. P.; Hayton, K.; Friedrich, O. *et al.* *EMBO J.* **2006**,
 25, 3000-3011.
- 329 Hastings, I. M.; Watkins, W. M.; White, N. J. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B.*
Biol. Sci. **2002**, 357, 505-519.
- 330 Shanks, G. D. *J. Postgrad. Med.* **2006**, 52 (4), 277-280.
- 331 Looareesuwan, S.; Chulay, J. D.; Canfield, C. J.; Hutchinson, D. B.
Am. J. Trop. Med. Hyg. **1999**, 60, 533-541.
- 332 Kessler, J. J., Ha, K. H.; Merritt, A. K., Lange, B. B. *et al.* *J. Biol. Chem.* **2005**,
 280, 17142-17148.
- 333 Fivelman, Q. L.; Butcher, G. A.; Adagu, I. S.; Warhurst, D. C.; Pasvol, G.
Malar. J. **2002**, 8, 1.
- 334 Kuhn, S.; Gill, M. J.; Kain, K. C. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, 72 (4), 407-409.
- 335 Legrand, E. ; Demar, M. ; Volney, B. ; Ekala, M. T.; Quininternet, M. ; Bouchier,
 C. *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, 51 (6), 2280-2281.
- 336 Schwartz, E.; Bujanover, S.; Kain, K. C. *Clin. Infect. Dis.* **2003**, 37 (3),
 450-451.
- 337 Berry, A.; Senescau, A.; Lelievre, J.; Benoit-Vical, F.; Fabre, R.; Marchou, B.
et al. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2006**, 100 (10), 986-988.
- 338 Wichmann, O.; Muehlberger, N.; Jelinek, T.; Alifrangis, M.; Peyerl-Hoffmann,
 G.; Muhlen, M. *et al.* *J. Infec. Dis.* **2004**, 190 (9), 1541-1546.
- 339 Baca, A. M.; Sirawaraporn, R.; Turley, S.; Sirawaraporn, W.; Hol, W. G. *J. Mol.*
Biochem. **2000**, 302 (5), 1193-1212.
- 340 de Beer, T. A.; Louw, A. I.; Joubert, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14 (13),

-
- 4433-4443.
- 341 Hyde, J. E.; Sims, P. F. *Trends Parasitol.* **2001**, 6, 265-266.
- 342 Korsinczky, M.; Fischer, K.; Chen, N.; Baker, J.; Rieckmann, K.; Cheng, Q. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, 48 (6), 2214-2222.
- 343 Curtis, J.; Maxwell, C. A.; Msuya, F. H.; Mkongewa, S.; Allouche, A.; Warhurst, D. C. *J. Infect. Dis.* **2002**, 186 (12), 1861-1864.
- 344 Alker, A. P.; Mwapasa, V.; Purfield, A.; Rogerson, S. J.; Molyneux, M. E.; Kamwendo, D. D. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49 (9), 3919-3921.
- 345 Farnert, A.; Tengstam, K.; Palme, I. B.; Bronner, U.; Lebbad, M.; Swedberg, G. *et al. Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, 66 (5), 487-491.
- 346 McCollum, A. M.; Poe, A. C.; Hamel, M.; Huber, C.; Zhou, Z.; Shi, Y. P. *et al. J. Infect. Dis.* **2006**, 194 (2), 189-197.
- 347 Krudsood, S.; Imwong, M.; Wilairatana, P.; Pukrittayakamee, S.; Nonprasert, A.; Snounou, G. *et al. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2005**, 99 (2), 142-149.
- 348 Ridley, G.; Hofheinz, W.; Matile, H.; Jaquet, C. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 40, 1846-1854.
- 349 Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3715-3718.
- 350 Dive, D.; Biot, C. *Chem. Med. Chem.* **2008**, 3, 383-391.
- 351 Delhaes, L.; Abessolo, H.; Biot, C.; Berry, L. *et al. Parasitol. Res.* **2001**, 87, 239-244.
- 352 Atteke, J. M.; Ndong, A.; Aubouy, L.; Maciejewski, A. *et al. J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 51, 1021-1024.
- 353 Yeates, C. *Drugs* **2003**, 6, 1086-1093.
- 354 Kocken, C. H.; van der Wel, A.; Arbe-Barnes, S.; Brun, R. *et al. Exp. Parasitol.* **2006**, 113, 197-200.
- 355 Werbovetz, K. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2006**, 7, 147-157.
- 356 Ansede, H.; Anbazhagan, M.; Brun, R.; Easterbrook, J. D. *et al. J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4335-4338.
- 357 Yeramian, P.; Meshnick, S. R.; Krudsood, S.; Chalermrut, K. *et al. J. Infect. Dis.* **2005**, 192, 319-322.
- 358 Schlitzer, M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, 341, 149-163.
- 359 Roggero, R.; Zufferey, R.; Minca, M.; Richier, E. *et al. Antimicrob. Agents*

- Chemother.* **2004**, *48*, 2816-2824.
- 360 Chakrabarti, D.; Azam, T.; DelVecchio, C.; Qiu, L.; Park, Y. I.; Allen, C. M. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1998**, *94* (2), 175-184.
- 361 Buckner, F. S.; Eastman, R. T.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. *Curr Opin Investig Drugs* **2005**, *6* (8), 791-797.
- 362 Schlitzer, M. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *4*, 277-286.
- 363 Kettler, K.; Wiesner, J.; Silber, K.; Haebel, P.; Ortmann, R.; Sattler, I.; Dahse, H. M.; Jomaa, H.; Klebe, G.; Schlitzer, M. *Europ. J. Med. Chem.* **2005**, *40* (1), 93-101.
- 364 Appels, N. M.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. *Oncol.* **2005**, *10*, 565-578.
- 365 Margaritora, S.; Cesario, A.; Porziella, V.; Granone, P.; Catassi, A.; Russo, P. *Lett. Drug Design & Discovery* **2005**, *2*, 26-35.
- 366 Basso, A. D.; Kirschmeier, P.; Bishop, W. R. *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 15-31.
- 367 Schlitzer, M.; Ortmann, R.; Altenkämper, M. *Drug Design of Zinc-Enzyme Inhibitors*, 2009 Wiley VCH.
- 368 Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. *Biophys J* **2005**, *88*, 483-494.
- 369 Carrico, D.; Ohkanda, J.; Kendrick, H.; Yokoyama, K.; Blaskovich, M. A.; Bucher, C. J.; Buckner, F. S.; Van Voorhis, W. C.; Chakrabarti, D.; Croft, S. L.; Gelb, M. H.; Sebt, S. M.; Hamilton, A. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6517-6526.
- 370 Glenn, M. P.; Chang, S. Y.; Hucke, O.; Verlinde, C. L.; Rivas, K.; Horney, C.; Yokoyama, K.; Buckner, F. S.; Pendyala, P. R.; Chakrabarti, D.; Gelb, M.; Van Voorhis, W. C.; Sebt, S. M.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4903-4906.
- 371 Glenn, M. P.; Chang, S. Y.; Horney, C.; Rivas, K.; Yokoyama, K.; Pusateri, E. E.; Fletcher, S.; Cummings, C. G.; Buckner, F. S.; Pendyala, P. R.; Chakrabarti, D.; Sebt, S. M.; Gelb, M.; Van Voorhis, W. C.; Hamilton, A. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (19), 5710-5727.
- 372 Ryckebusch, A.; Gilleron, P.; Millet, R.; Houssin, R.; Lemoine, A.; Pommery, N.; Grellier, P.; Sergheraert, C.; Henichart, J. P. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1324-1326.
- 373 Schlitzer, M. *Curr Pharm Des* **2002**, *8*, 1713-1722.
- 374 Wiesner, J.; Mitsch, A.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2159-2161.

- 375 Wiesner, J.; Kettler, K.; Sakowski, J.; Ortmann, R.; Katzin, A. M.; Kimura, E. A.; Silber, K.; Klebe, G.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 251-254.
- 376 Buckner, F. S.; Eastman, R. T.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2005**, *6*, 791-797.
- 377 Eastman, R. T.; Buckner, F. S.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 233-240.
- 378 Nallan, L.; Bauer, K. D.; Bendale, P.; Rivas, K.; Yokoyama, K.; Horney, C. P.; Pendyala, P. R.; Floyd, D.; Lombardo, L. J.; Williams, D. K.; Hamilton, A.; Sebt, S.; Windsor, W. T.; Weber, P. C.; Buckner, F. S.; Chakrabarti, D.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3704-3713.
- 379 Bendale, P.; Olepu, S.; Suryadevara, P. K.; Bulbule, V.; Rivas, K.; Nallan, L.; Smart, B.; Yokoyama, K.; Ankala, S.; Pendyala, P. R.; Floyd, D.; Lombardo, L. J.; Williams, D. K.; Buckner, F. S.; Chakrabarti, D.; Verlinde, C. L.; Van Voorhis, W. C.; Gelb, M. H. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4585-4605.
- 380 Van Voorhis, W. C.; Rivas, K. L.; Bendale, P.; Nallan, L.; Horney, C.; Barrett, L. K.; Bauer, K. D.; Smart, B. P.; Ankala, S.; Hucke, O.; Verlinde, C. L.; Chakrabarti, D.; Strickland, C.; Yokoyama, K.; Buckner, F. S.; Hamilton, A. D.; Williams, D. K.; Lombardo, L. J.; Floyd, D.; Gelb, M. H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 3659-3671.
- 381 Bulbule, V. J.; Rivas, K.; Verlinde, C. L.; Van Voorhis, W. C.; Gelb, M. H. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 384-387.
- 382 J. Sakowski, M. Bohm, I. Sattler, M. Schlitzer, *Archiv der Pharmazie* **2002**, *335* (4), 135-142.
- 383 Kettler, K.; Sakowski, J.; Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Die Pharmazie* **2005**, *60* (5), 323-327.
- 384 Chaudhuri, M.K.; Sahid, M.; Lakshmi, K.; Neelima, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8329-8331.
- 385 Granados, R.; Alvarez, M.; Lopez-Calahorra, F.; Salas, M. *Fac. Farm. Synthesis* **1983**, *4*, 329-330.
- 386 Deller, K.; Kleemann, A.; Martens, J.; Weigel, H.; *Archiv der Pharmazie* **1981**, *314* (7), 648-649.
- 387 Armarego, W. L.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth Heinemann, 5. Auflage, Oxford **2004**

- 388 Yun-Shan, L.; Cunxiang, Z.; Bergbreiter, D. E.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **1998**,
63 (10), 3471-3473.
- 389 Huang, F.; Gibson, H.; Bryant, W. S.; Nagvekar, D. S.; Fronczek, F. R.
J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125 (31), 9367-9368.
- 390 Yong Sup, L.; Park, J. H.; Min Hwan, K.; Seon Hee, S.; Hyoung Ja, K.
Arch. Pharm. (Weinheim Ger.) **2006**, 339 (3), 111-114.
- 391 Ma, Y.; Luo, W.; Quinn, P. J.; Liu, Z.; Hider, R. C. *J. Med. Chem.* **2004**,
47 (25), 6349-6362.
- 392 Mattingly, P. G. *Synthesis* **1990**, 366-368.
- 393 Kojima, Y.; Kato, N. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 5033-5036
- 394 Smith, F. J.; Proctor, G. R. *J. Chem. Res.* **1980**, 9, 3544-3566.
- 395 Amssoms, K.; Augustyns, K.; Yamani, A.; Zhang, M.; Haemers, A. *Synthetic
Commun.* **2002**, 32 (3), 319-328.
- 396 Mlynarski, J.; Jankowska, J.; Rakiel, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16,
1521-1526.
- 397 Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (21),
7512-7515.
- 398 Bellamy, F. D.; Ou, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 839-842.
- 399 Dobbin, Paul S.; Hider, Robert C.; Hall, Adrian D.; Taylor, Paul D.; Sarpong,
Patience; et al. *J. Med. Chem.* **1993**, 36 (17), 2448-2458.
- 400 Weston S. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 51, 53.
- 401 Deno, N. C.; Fruit, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3502-3506.
- 402 Ali, Sk. A.; Hashmi, S. M. A.; Siddiqui, M. N.; Wazeer, M. I. M *Tetrahedron*
1996, 52, 14917.
- 403 Kumar, Y. C. S.; Malviya, M.; Sharath Chandra, Y. C. S.; Sadashiva, C. T.;
Kumar, C. S. A.; Prasad, S. B. B.; Prasanna, D. S.; Subhash, M. N.; Ran
gappa, M. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5157-5163.
- 404 Guttmann, S. *Helv. Chim. Acta* **1961**, 44, 721.
- 405 Samih, F.; Prudhomme, M.; Dauphin, G.; Jeminet, G. *Tetrahedron* **1990**, 46
(15), 5177-5186.
- 406 Anderluh, P. S.; Anderluh, M.; Ilas, J.; Mravljak, J.; Dolenc, M.; Mojca, S.;
Kikelj, D. *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (9), 3110-3113.
- 407 Charrier, N.; Demont, E.; Dunsdon, R.; Maile, G.; Naylor, A.; O'Brien, A.; Red
shaw, S.; Theobald, P.; Vesey, D.; Walter, D. *Synthesis* **2006**, 20, 3467-3477.

- 408 Cleary, D. G. *PCT. Int Appl.* 1996, 46 pp.
- 409 Lee, K.; Lee, J. H.; Boovanahalli, S. K.; Jin, Y.; Lee, M.; Jin, X.; Kim, J. H.;
Hong, Y. S.; Lee, J. J. J. *Med. Chem.* **2007**, 50 (7), 1675-1684.
- 410 Zhu, J.; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Chastanet, J.; Roussi, G. *J. Org.*
Chem. **1995**, 60, 6389-6396.
- 411 Vutukuri, D. R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M. H.; Thayuma
navan, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (3), 1146-1149.
- 412 Basu, S.; Vutukuri, D. R.; Shyamroy, S.; Sandanaraj, B. S.; Thayumanavan, S.
J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126 (32), 9890-9891.
- 413 Dai, M. J.; Liang, B.; Wang, C. H.; Chen, J. H.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6,
221.
- 414 Hong, W. L.; Joong, B. A.; Jung, H. L.; Sung, K. K.; Soon, K. A.; Sang, J. L.,
Heterocycles **2005**, 65 (8), 1843-1856.
- 415 Malolanarasimhan, K.; Kedei, N.; Sigano, D. M.; Kelley, J. A.; Lai, C. C.;
Lewin, N. E.; Surawski, R. J.; Pavlyukovets, V. A.; Garfield, S. H.; Wincovitch,
S.; Blumberg, P. M.; Marquez, V. E. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 962-978.
- 416 Zhang, Z.; Pan, Y.; Hu, H.; Kao, T. *Synthesis* **1991**, 7, 539-542.
- 417 Ma, Y.; Luo, W.; Quinn, P. J.; Liu, Z.; Hider, R. C. *J. Med. Chem.* **2004**, 47
(25), 6349-6362.
- 418 Bartulin, J.; Belmar, J.; Gallardo, H.; Leon, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, 29
(4), 1017-1019.
- 419 Nelson, W. O.; Karpishin, T. B.; Rettig, S. J.; Orvig, C. *Can. J. Chem.* **1988**,
66, 123-131.
- 420 Faerber, M.; Osiander, H.; Severin, T. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31 (4),
947-956.
- 421 Ellis et al. *J. Med. Chem.* **1996**, 39 (19), 3659-3670.
- 422 Thomas, A. F. *J. Org. Chem.* **1962**, 439-442.
- 423 Lord, S. J.; Epstein, N. A.; Paddock, R. L.; Vogels, C. M.; Hennigar, T. L.; Za
worotko, M. J.; Taylor, N. J.; Driedzic, W. R.; Broderick, T. L.; Westcott, S. A.
Can. J. Chem. **1999**, 77 (7), 1249-1261.
- 424 Oeztuerk, G.; Erol, D. D.; Aytemir, M. D.; Uzbay, T. *Eur. J. Med. Chem. Chim.*
Ther. **2002**, 37 (10), 829-834.
- 425 Gibtnier, T.; Hampel, F.; Gisselbrecht, J. P.; Hirsch, A. *Chem. Europ. J.* **2002**,
8 (2), 408-432.

- 426 Nunen, J. L. M. van; Folmer, B. F. B.; Nolte, R. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**,
119 (2), 283-291.
- 427 Ahad, A. M.; Goto, Y.; Kiuchi, F.; Tsuda, Y.; Kondo, K.; Sato, T. *Chem. Pharm.*
Bull. **1991**, 39 (4), 1043-1046.
- 428 Nihei, K.; Nihei, A.; Kubo, I. *J. Agricult. Food Chem* **2004**, 52 (16), 5011-5020.
- 429 Chambers, M. S.; Street, L. J.; Goodacre, S.; Hobbs, S. C.; Hunt, P. *et al.*
J. Med. Chem. **1999**, 42 (4), 691-705.
- 430 Wlodarczyk, N.; Gilleron, P.; Millet, R.; Houssin, R.; Henichart, J. P. *Tetrahe-*
dron Lett. **2007**, 48 (14), 2583-2586.
- 431 Atsushi, S.; Masayasu, K.; Hiroaki, O.; Hiroaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**,
129 (5), 1456-1464.
- 432 Dardonville, C.; Fernandez-Fernandez, C.; Gibbons, S. L.; Ryan, G. J.;
Jagerovic, N.; Gabilondo, A. N.; Meana, J. J.; Callado, L. F. *Bioorg. Med.*
Chem. **2006**, 14, 6570-6580.
- 433 Hunter, C.; Jackson, R. F. W.; Rami, H. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*
2000, 2, 219-224.
- 434 Isil, D.; Madrid, M.; Singh, R.; Urrea, C. P.; Armitage, B. A. *J. Am. Chem. Soc.*
2005, 127 (10), 3339-3345.
- 435 Ewert, K. K.; Evans, H. M.; Zidovska, A.; Boussein, N. F.; Ahmad, A.; Safinya,
C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (12), 3998-4006.
- 436 Kalayda, G. V.; Zhang, G.; Tsion, A.; Tanke, H. J.; Reedijk, J. *J. Med. Chem.*
2005, 48 (16), 5191-5202.
- 437 Glenn, M. P.; Chang, S. Y.; Horney, C.; Rivas, K.; Yokoyama, K.; Pusateri, E.
E.; Fletcher, S.; Cummings, C. G.; Buckner, F. S.; Pendyala, P. R.; Chakrabar-
ti, D. *et al. J. Med. Chem.* **2006**, 49 (19), 5710-5727.
- 438 Millet, R.; Domarkas, J.; Houssin, R.; Gilleron, P.; Goossens, J. F.; Chavatte,
P.; Loge, C.; Pommery, N.; Pommery, J.; Henichart, J. P. *J. Med. Chem.* **2004**,
47, 6812-6820.
- 439 Harvey, D. F.; Lund, K.P.; Neil, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (22), 8424-
8434.
- 440 Shirota, F. N.; DeMaster, E. G.; Elberling, J. A.; Nagasawa, H. T. *J. Med.*
Chem. **1980**, 23, 669-673.
- 441 Diez-Gonzalez, Silvia; Correa, Andrea; Cavallo, Luigi; Nolan, Steven P.;
Chem. Europ. J. **2006**, 12 (29), 7558-7564.

- 442 Dahn, H.; Zoller, P.; Solms, U. *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 565-574.
- 443 Kanie, K.; Mizuno, K.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71 (8), 1973-1992.
- 444 Chen, C.; Wilcoxon, K. M.; Huang, C. Q.; Xie, Y.-F.; McCarthy, J. R.; Webb, T. R.; Zhu, Y.-F.; Saunders, J.; Liu, X.-J.; Chen, T.-K.; Bozigian, H.; Grigoriadis, D. E.; *J. Med. Chem.* **2004**, 47 (19), 4787-4798.
- 445 Masse, G.; Sturtz, G. *Synthesis* **1988**, 11, 907-910.
- 446 Katritzky, A. R.; Drewniak, M. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* (1972-1999)
- 447 Simoneau, B.; Lavalley, P.; Anderson, P. C.; Bailey, M.; Bantle, G. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7 (3), 489-508.
- 448 Abdel-Magid, F.; Carson, K. G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862.
- 449 Goto, M.; Matsumoto, T.; Sumimoto, M.; Kurosaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73 (1), 97-105
- 450 Vatele, J. M. *Tetrahedron* **2004**, 60 (19), 4251-4260.
- 451 Muller, D.; Zeltser, I.; Bitan, G.; Gilon, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (2), 411-416.
- 452 Nnanabu, E.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2006**, 8 (7), 1259-1262.
- 453 Ganesh, P.; Kumaraswamy, G.; Reddy, P. Y. *Tetrahedron* **1992**, 48 (38), 8295-9308.
- 454 Kung, P.-P.; Bharadwai, R.; Fraser, A.; Cook, S.; Kawasaki, D.R.; Cook, A. M.; Dan, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (6), 1846-1852.
- 455 Wang, C.; Delcros, J.-G.; Cannon, L.; Konate, F.; Carias, H.; Biggerstaff, J.; Gardner, R. A.; Phanstiel, O. *J. Med. Chem.* **2003**, 46 (24), 5129-5138.
- 456 Granados, R.; Alvarez, M.; Lopez-Calahorra, F.; Salas, M. *Synthesis (Communications)* **1983**, 4, 329-330.
- 457 Naegeli, I.; Baud, C.; Bernardinelli, G.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Mueller, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80 (4), 1087-1105.
- 458 Zheng, X.; Oda, H.; Takamatsu, K.; Sugimoto, Y.; Akihiro, A.; Eiichi, A.; Hamed, I.; Oshiki, T.; Kakuta, H.; Sasaki, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15 (2), 1014-1021.
- 459 Pera, A. L.; Leggio, A.; Liguori, A. *Tetrahedron* **2006**, 62 (25), 6100-6106.
- 460 Makler, M. T.; Ries, J. M.; Williams, J. A.; Bancroft, J. E.; Piper, R. C.; Gibbins, B. L.; Hinrichs, D. *J. Am. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1993**, 48 (6), 739-741.

⁴⁶¹ Arnot, D. E.; Cavanagh, D. R.; Remarque, E. J.; Creasey, A. M.; Sowa, M. P.; Morgan, W. D.; Holder, A. A.; Longacre, S.; Thomas, A. W. *Clin. Vacc. Immunol.* **2008**, *15* (9), 1345-1355.

⁴⁶² <http://de.wikipedia.org/wiki/Triphenyltetrazoliumchlorid>